

Place du vaccin vivant atténué **Fluenz[®]** dans la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière

**COMMISSION SPECIALISEE MALADIES TRANSMISSIBLES
COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS**

**Place du vaccin vivant atténué Fluenz®
dans la stratégie vaccinale
contre la grippe saisonnière**

Rapport du groupe de travail

Octobre 2011

SOMMAIRE

MANDAT DU GROUPE DE TRAVAIL	5
GROUPE DE TRAVAIL	7
1 - Introduction	9
2 - Présentation du vaccin	9
3 - Principe de vaccin vivant atténué et point sur la production des vaccins	9
3.1 - Effecteurs immunologiques de la vaccination grippale par voie intranasale	10
3.2 - Production du vaccin grippal vivant atténué, adapté au froid	11
3.2.1 - <i>Production du lot de semence virale</i>	11
3.2.2 - <i>Production et contrôle des monovalents et des produits trivalents</i>	12
3.3 - Sécurité virale	12
4 - Libellé de l'indication européenne et schéma vaccinal	14
4.1 - Indications	14
4.2 - Administration	14
4.3 - Indications d'administration	
5 - Epidémiologie de la grippe en France et poids chez l'enfant	15
6 - Recommandations vaccinales françaises actuelles chez l'enfant	18
7 - Couverture vaccinale grippe en France : revue de la littérature	20
8 - Efficacité du vaccin. Justification de l'AMM limitée à la tranche d'âge 2 ans-17 ans (à la différence des USA)	22
8.1 - Etudes d'efficacité réalisées par le laboratoire	22
8.1.1 - <i>Etudes d'efficacité en pédiatrie</i>	22
8.1.2 - <i>Développement chez l'adulte</i>	27
9 - Administration concomitante avec d'autres vaccins	32
9.1 - Au plan de l'immunogénicité	32
9.2 - Au plan de la tolérance	32
10 - Profil de sécurité d'emploi de Fluenz® (formulation réfrigérée) administré chez l'enfant et l'adolescent d'âge compris entre 2 et 17 ans inclus	33
10.1 - Introduction	33
10.2 - Effets indésirables	34
10.2.1 - <i>Effets indésirables attendus</i>	34
10.2.2 - <i>Effets indésirables nécessitant une surveillance médicale</i>	35
10.2.3 - <i>Effets indésirables graves</i>	37
10.2.4 - <i>Décès</i>	38

10.2.5 - Effets indésirables d'intérêt particulier	38
10.3 - Tolérance dans les populations particulières	39
10.3.1 - Enfants et adolescents infectés par le VIH	39
10.3.2 - Enfants et adolescents souffrant d'asthme d'intensité légère à modérée	40
10.4 - Données internationales de pharmacovigilance rapportées chez l'enfant et l'adolescent d'âge compris entre 2 ans et 17 ans inclus	41
10.5 - Conclusions	45
11 - Vaccins injectables et vaccins intra nasal : acceptabilité	46
ANNEXES	51
GLOSSAIRE	54
TABLE DES MATIERES	55

MANDAT DU GROUPE DE TRAVAIL



Commission spécialisée « Maladies transmissibles »

Paris, le 20 DEC 2010

Réf. : 10/792/RP/CP/CLG/ID

Dossier suivi par Corinne Le Goaster
Coordonnatrice de la CsMT
Tél. : 01 40 56 79 54
Mél : corinne.legoaster@sante.gouv.fr

Monsieur le Professeur,

La société MedImmune a développé la spécialité FLUENZ®, vaccin vivant atténué trivalent (A/H1N1, A/H3N2 et B) administré par voie nasale pour la prévention de la grippe saisonnière. Elle a déposé le 5 décembre 2008, un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de FLUENZ® pour une utilisation au sein de l'Union européenne pour la vaccination des enfants âgés de 24 mois à 17 ans. Ce dossier, en cours d'évaluation dans le cadre d'une procédure centralisée, a déjà reçu une opinion favorable du CHMP et le vaccin devrait obtenir son AMM d'ici la fin de l'année 2010. AsraZenaca est en charge de l'exploitation de ce vaccin en France et sollicite une évaluation auprès du Comité technique des vaccinations.

Je vous remercie d'organiser et de présider un groupe de travail ayant pour objectif de se prononcer sur la place de ce vaccin dans le cadre de la stratégie nationale actuelle de prévention de la grippe en étudiant :

- o les données épidémiologiques de la grippe en particulier chez l'enfant ;
- o les données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance de ce nouveau vaccin ;
- o l'avantage que pourrait procurer ce vaccin par rapport aux vaccins inactivés existants.

Le groupe sera composé des personnes compétentes que vous aurez réunies à cet effet, parmi lesquelles peuvent se trouver des experts extérieurs au HSCP. Il pourra juger de l'opportunité de recourir à des auditions ou à des avis extérieurs. Le groupe devra désigner un rapporteur (qui peut être le président) dont la tâche sera de collecter les contributions écrites des membres du groupe et d'assurer la rédaction du rapport. Le suivi des travaux du groupe sera assuré par le Dr Corinne Le Goaster, coordonnateur de la commission spécialisée « Maladies transmissibles » au secrétariat général du HCSP.

.../...

Haut Conseil de la santé publique
Adresse postale : 14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP
Bureaux : 11, place des cinq martyrs du lycée Buffon – 75014 PARIS
Tél. 01 40 56 79 80 - Télécopie 01 40 56 79 49 - Courriel hosp-secr-general@sante.gouv.fr
www.hosp.fr

Le rapport du groupe de travail, assorti de ses conclusions sous la forme d'un projet d'avis, devra me parvenir pour mars 2011. Ce délai est impératif afin de permettre à la firme de procéder aux démarches ultérieures en vue d'une éventuelle utilisation de ce vaccin pour la prochaine campagne.

Ce rapport et le projet d'avis, après adoption par le CTV, seront adressés au président de la commission spécialisée « Maladies transmissibles » pour être validés par le HCSP.

Je vous remercie de votre engagement sur ce dossier, et vous prie d'agréer, Monsieur le Professeur, l'assurance de ma considération distinguée.



Pr Christian Perronne
Président de la Commission spécialisée
Maladies transmissibles

Monsieur le Pr Daniel Floret
Centre hospitalier universitaire
Hôpital Mère-enfant
59 boulevard Pinel
69500 BRON

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Agathe BILLETTE DE VILLEMEUR, HCSP-CTV

Isabelle BONMARIN, InVS

Fabrice CARRAT, HCSP-CSMT

Robert COHEN,

Daniel FLORET, HCSP-CTV, président du CTV, président du groupe de travail

Alexis JACQUET, Afssaps

Daniel LEVY-BRUHL, InVS

Bruno LINA, CNR

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Isabelle MORER, Afssaps

Elisabeth NICAND, HCSP-CTV

DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERET

Les membres du groupe de travail ont rempli une déclaration publique d'intérêt. La liste des intérêts signalés au HCSP est publiée en annexe.

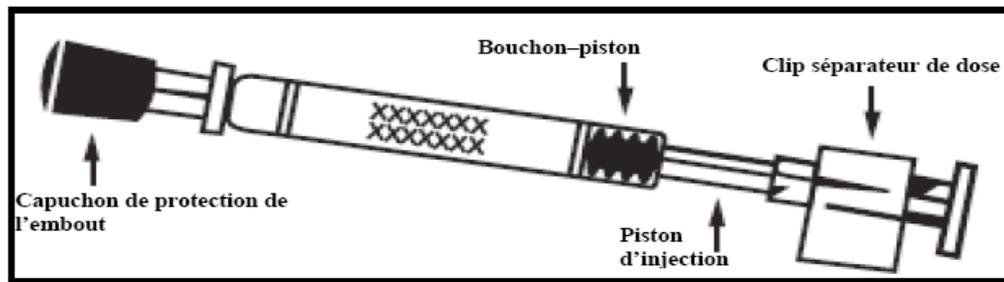
1 - Introduction

Le vaccin Fluenz® a obtenu le 27 janvier 2011 une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) s'est autosaisi afin de déterminer la place de ce vaccin dans le cadre de la stratégie actuelle de prévention de la grippe saisonnière¹.

2 - Présentation du vaccin

Le vaccin Fluenz® est un vaccin grippal, réassorti, vivant atténué, trivalent cultivé sur œufs embryonnés.

Il se présente sous forme d'embout nasal contenant 0,2 ml de suspension.



Ce vaccin doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et ne pas être congelé.

3 - Principe de vaccin vivant atténué

Ce vaccin grippal vivant atténué trivalent, contient 10^7 particules virales infectieuses de chacun des deux virus A(H1N1, H3N2) et du virus B. Chacune des souches du vaccin est un réassortant entre la souche sauvage circulante et une souche atténuée (virus donneur).

Les deux souches atténuées A/Ann Arbor/6/60 [MDV-A] et B/Ann Arbor/1/66 [MDV-B] ont été générées par l'équipe du Dr Massaab de l'université du Michigan à la fin des années 1980.

Les souches ont été isolées initialement à partir de prélèvements humains puis mises en culture sur des cellules primaires d'embryon de poulet. Elles ont été adaptées à se multiplier à 25°C en abaissant progressivement la température de culture.

¹ Calendrier vaccinal 2011. BEH 2011 ; 10-11 :101-57

Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf (consulté le 05/10/11)

Ces réassortants présentent les propriétés spécifiques suivantes :

- chacun des virus, est adapté au froid, c'est-à-dire que ces souches ont la capacité de se multiplier localement au niveau du nasopharynx à une température inférieure à celle du nasopharynx soit 25°C à 33°C suivant la température de l'air inhalé ;
- ces virus sont thermosensibles, limitant de fait leur niveau de réplication au niveau du tractus respiratoire inférieur. En effet, les virus sauvages A et B se multiplient efficacement à des températures de 39 et 37°C respectivement. S'agissant de virus vivants, ceci participe à réduire le risque de transmission d'un individu à l'autre ;
- chaque souche de virus est atténuée par passages successifs sur culture cellulaire par abaissement de température, réduisant ainsi la capacité de provoquer les syndromes de grippe ;
- les antigènes Hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA) de la souche circulante sont exprimés.

Au total, ces virus réassortants présentent un profil phénotypique particulier nommé *ca* (adapté au froid), *ts* (sensibles à la température), *att* (atténué). Le pouvoir pathogène de ces virus mutés est évalué par l'absence de symptômes grippaux et la mesure du titre des virus dans les sécrétions nasopharyngées, inférieur de 100 à 1 000 fois par rapport aux virus homologues sauvages.

3.1 - Effecteurs immunologiques de la vaccination grippale par voie intranasale

La vaccination par voie mucoale (nasale, vaginale) constitue un mécanisme de choix pour les infections non invasives par la défense locale des surfaces des muqueuses qui restent imperméables ou faiblement perméables à la transsudation des anticorps. C'est le cas des infections gastro-intestinales liées à *V cholerae* et aux *Escherichia coli* entérotoxinogènes (ETEC).

S'agissant des infections respiratoires, les muqueuses de l'arbre respiratoire sont perméables en partie à la transsudation des anticorps sériques de type IgG. Cependant l'administration de vaccins par voie nasale comme le vaccin grippal trivalent vivant atténué (Fluenc®, AstraZeneca), adapté au froid et thermosensible va induire trois types d'immunité.

Il s'agit principalement d'une immunité locale, dont le mécanisme immunologique est proche de celui impliqué au cours de l'infection naturelle. En effet, ce vaccin va induire la production d'IgA sécrétoires à la surface de l'arbre respiratoire supérieur, spécifiques de l'hémagglutinine et la neuraminidase de chacun des trois virus vaccinaux. Cette induction est sous la dépendance des cellules T CD4 helpers. Par ailleurs, IL-4, IL-10 et TGF- β produits par les cellules épithéliales des muqueuses participent à la maturation des lymphocytes B à produire des IgA.

Une réponse lymphocytaire T cytotoxique mucoale (CD8+) a également été décrite après l'administration de vaccin par voie nasale. Cette réponse participe à la clearance du virus en coopération avec IFN- γ produit par les lymphocytes T CD4, à l'efficacité clinique, par la régression des signes cliniques.

Bien que la réponse sérique par la production des IgG et IgM sériques existe, elle est plus faible que celle observée après administration d'un vaccin grippal injectable. Elle est limitée au tractus respiratoire inférieur.

Enfin, cette voie d'administration va également susciter une immunité de type cellulaire vis-à-vis des protéines de matrice et des antigènes de la nucléoprotéine non impliqués directement dans la protection vis à vis de l'infection.

En conclusion, ce vaccin administré par voie nasale, va induire localement un titre élevé d'IgA, alors que les titres des AC de type IgG sériques seront inférieurs à ceux observés après injection de vaccin trivalent inactivé. De plus, les réponses cellulaires obtenues permettent de limiter la dissémination du virus dans l'organisme.

3.2 - Production du vaccin grippal vivant atténué, adapté au froid

Cette production repose sur le principe de la recombinaison par la technique de génétique inverse entre les gènes de l'hémagglutinine (HA) et de la neuraminidase (NA) des trois virus sauvages A H1, H3 et B, dont les antigènes (HA, NA) ont été recommandés pour la composition du vaccin grippal de la saison à venir et les six autres segments (PB2, PB1, PA, NP, M et NS) d'un virus grippal donneur adapté qui confèrent les caractéristiques de virus adapté au froid, thermosensible et atténué pour ce vaccin. Le virus vaccinal ainsi obtenu est nommé virus réassortant 6.2.

3.2.1 - Production du lot de semence virale

Avant la production à grande échelle, une banque de virus réassortant (lot de semence viral) atténué exprimant les antigènes HA et NA de la souche circulante est constituée. Un lot de semence atténué est produit pour les deux souches A et la souche B. Chacun de ces lots est contrôlé de manière exhaustive et sera utilisé pour la production à grande échelle des monovalents de chacune des souches.

La première étape de production du lot de semence virale est d'extraire l'ARN des segments de HA et de NA des virus sauvages et l'ARN des six autres segments du virus donneur adapté (Fig. 1).

Puis par techniques de reverse transcription et d'amplification, les ADN complémentaires de ces segments (cDNA) sont insérés dans des plasmides puis exprimés dans des bactéries immunocompétentes de type *E coli*.

Les bactéries ainsi transformées, qui contiennent les plasmides, sont sélectionnées ; les cDNA plasmidiques sont extraits et séquencés afin de s'assurer que les séquences obtenues correspondent bien à celles des gènes des virus grippaux sélectionnés. Puis les plasmides correspondants sont transfectés par électroporation (champ électrique de haute densité) au travers de la membrane de cellules de lignée Vero (lignée de rein de singe vert). La culture cellulaire aboutit à la production de virus grippaux réassortants 6.2. Puis après trypsination de la lignée cellulaire, le surnageant est recueilli et les virus recombinants 6.2 sont clonés par inoculation sur œufs de poule embryonnés EOPS, aboutissant à la fabrication de virus en grande quantité (stock viral : vaccin « bulk »). Après cinq jours d'incubation en moyenne, le liquide allantoïque est récolté, clarifié, purifié par ultracentrifugation sur gradient de sucrose afin de concentrer les particules virales et réduire la quantité des composants dérivés de l'œuf.

On obtient ainsi un lot de semence virale sur lequel les tests suivants sont réalisés :

- séquençage complet du virus et comparaison avec les séquences de référence ;
- géotypage par RFLP : vérification de la présence du réassortant 6 :2 ;
- identification des protéines NA et HA par test d'inhibition ;
- test du phénotype : vérification *in vitro* du caractère « cold adapted » et « temperature sensitive » sur culture cellulaire ;
- test d'atténuation : vérification de l'atténuation de la souche sur un modèle animal (furet).

De plus la stabilité génétique (absence de risque de reversion) de chaque lot de semence est évaluée par séquençage après cinq passages supplémentaires.

3.2.2 - Production et contrôles des monovalents et des produits trivalents

Une fois les différents lots de semence contrôlés, la production à grande échelle sur œufs de poule embryonnés EOPS est alors lancée.

La suspension virale monovalente ainsi produite est diluée afin d'obtenir la concentration finale, puis filtrée avant les étapes de congélation à -60°C (stock vaccinal monovalent).

A ce stade de nouveaux tests sont réalisés pour vérifier l'identité des souches et le caractère atténué de chaque monovalent :

- géotypage par RFLP : vérification de la présence du réassortant 6 :2 ;
- identification des protéines NA et HA par test d'inhibition ;
- test du phénotype : vérification *in vitro* du caractère « cold adapted » et « temperature sensitive » sur culture cellulaire ;
- test d'atténuation : vérification de l'atténuation de la souche sur un modèle animal (furet).

Ce procédé est appliqué pour chaque souche vaccinale grippale composant le vaccin trivalent de la saison grippale saisonnière.

Puis chaque suspension virale A H1, H3 et B est mixée entre elles pour aboutir au vaccin trivalent avant l'étape de remplissage des seringues.

La suspension virale monovalente ainsi produite est diluée afin d'obtenir la concentration finale, puis filtrée avant les étapes de congélation à -60°C (stock vaccinal monovalent).

3.3 - Sécurité virale

A chaque étape de production du vaccin, des études d'identité de souches et de stabilité génétique sont réalisées. En effet, une des questions devant tout vaccin vivant atténué est le risque de réversion liée à des modifications génétiques du fait des erreurs de rétro transcription. En se basant sur un risque d'erreur connu pour le virus grippal A, soit 10^{-4} à 10^{-5} erreur/nucléotide/cycle de réplication, l'analyse par séquençage de virus isolés chez des patients vaccinés avec le vaccin grippal atténué trivalent a montré la stabilité génétique des virus vaccinaux, dans des valeurs comparables à celles observées avec les virus sauvages.

De plus, le risque de réassortant entre les virus sauvages circulants au cours de saison grippale et les virus vaccinaux n'a pas montré l'isolement de tels réassortants chez des enfants vaccinés avec le vaccin grippal vivant atténué².

Par ailleurs, lors de la mise à jour annuelle du vaccin saisonnier avec changement de sous type grippal n'ayant pas été testé auparavant ou pour tout sous type à caractère pandémique, le fabricant va et doit conduire des études de neurovirulence sur souris.

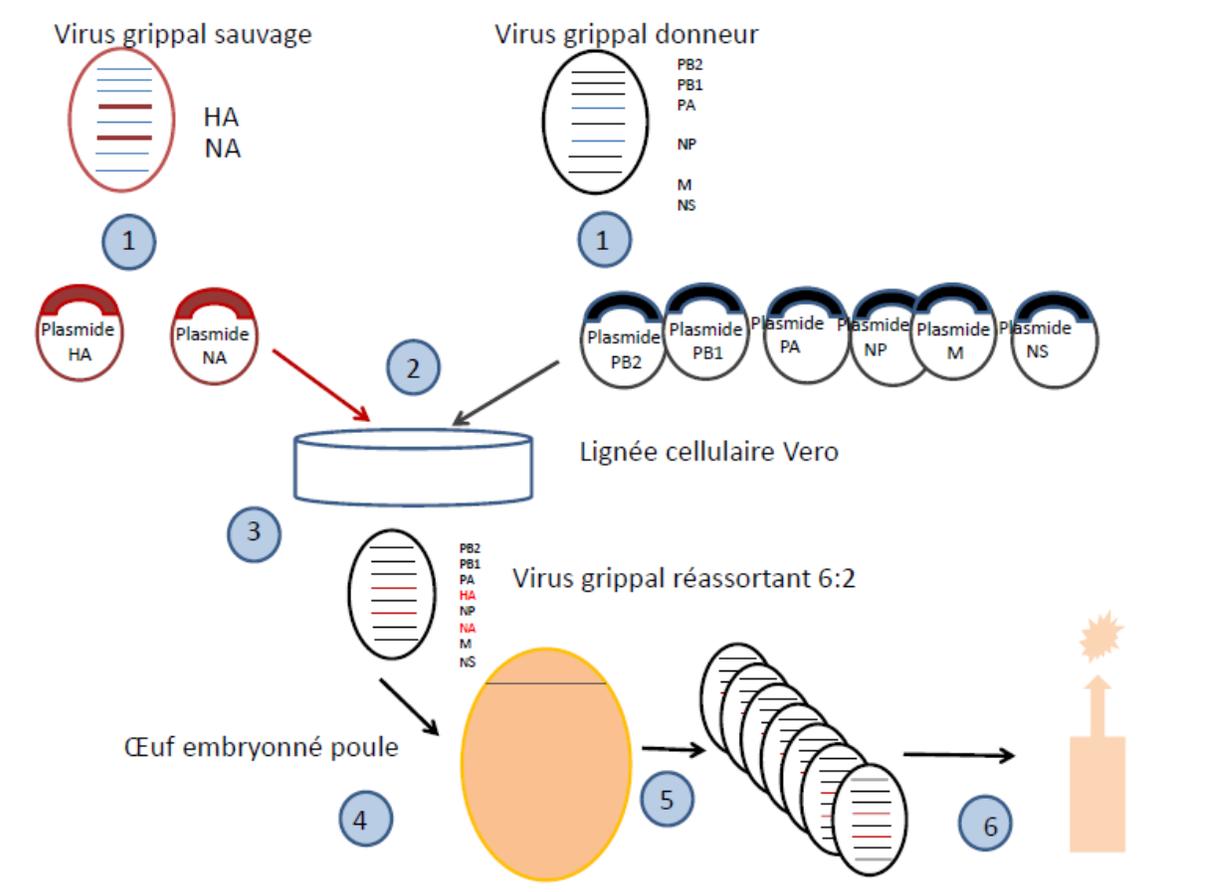


Fig. 1 - Différentes étapes de génétique inverse appliquée à la production de vaccin grippal vivant recombinant atténuée thermosensible. (Ce principe de production est appliqué pour chacune des souches virales composant le vaccin grippal pour la saison)

Etape 1 : Extraction de l'ARN des virus grippaux sauvages et du virus grippal donneur.

Amplification et insertion des cDNA dans des plasmides (recombinaison génétique dans *E coli*).

Etape 2 : Transfection des plasmides sur lignée cellulaire Vero.

Etape 3 : Obtention de virus ressortant grippal 6 :2.

Etape 4 : Inoculation de virus ressortant 6 :2 sur oeuf embryonné de poule.

Etape 5 : Production de virus grippal en grande quantité (vaccin bulk) par récolte et clarification.

Etape 6 : Etape de concentration de suspension virale, de filtration, avant mise en seringue contenant les 3 souches virales A H1, H3 et B.

² Buoagurio *et al.* Genetic and phenotypic stability of cold adapted influenza viruses in a trivalent vaccine administered to children in a day care setting. *Virology* 2006; 347: 296-306.

4 - Libellé de l'indication européenne et schéma vaccinal

4.1 - Indication

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.

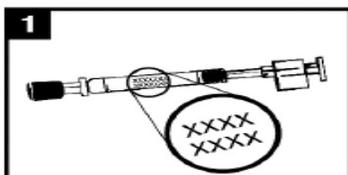
La dose recommandée pour les enfants âgés de 24 mois et plus et les adolescents est de 0,2 ml (0,1 ml administré dans chaque narine).

Chez les enfants n'ayant pas été auparavant vaccinés contre la grippe saisonnière, une seconde dose devra être administrée dans un intervalle d'au moins 4 semaines.

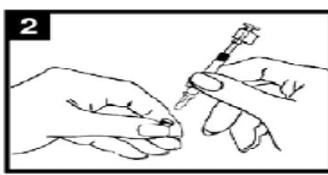
Fluenz® ne doit pas être utilisé chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 24 mois, en raison de problèmes de sécurité (voir rubrique 4.4).

4.2 - Administration

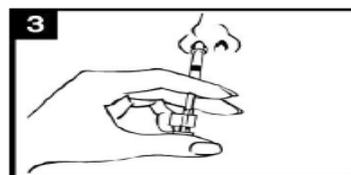
Ce vaccin est réservé à une utilisation par voie nasale uniquement.



1
Vérifiez la date de péremption
Le produit doit être utilisé avant la date indiquée sur l'étiquette de l'embout.



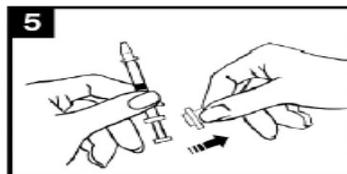
2
Préparez l'embout
Retirez le capuchon de protection. Ne retirez pas le clip séparateur de dose situé à l'extrémité de l'embout.



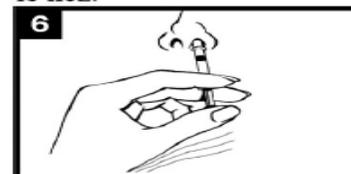
3
Placez l'embout
Placez le patient avec le buste à la verticale, puis insérez l'embout à l'entrée de la narine de façon à ce que FLUENZ soit bien administré dans le nez.



4
Relâchez le piston
Relâchez le piston d'un mouvement le plus rapide possible jusqu'à ce que le séparateur de dose en bloque la progression.



5
Retirez le clip séparateur de dose
Pour administrer FLUENZ dans l'autre narine, pincez puis retirez le séparateur du piston.



6
Pulvérisez dans l'autre narine
Placez l'embout à l'entrée de l'autre narine. Puis, d'un seul mouvement le plus rapide possible, relâchez le piston pour libérer la dose restante de vaccin.

5 - Epidémiologie de la grippe en France et poids chez l'enfant

La surveillance épidémiologique de la grippe en France est réalisée :

- en médecine de ville, par les réseaux sentinelles de médecins qui comptabilisent le nombre hebdomadaire de consultations pour syndromes grippaux (réseau Sentinelles, réseau unifié de grippe) ou pour infections respiratoires aiguës (Réseau Grog). S'y ajoute la surveillance des cas groupés d'infections respiratoires aiguës (IRA) en collectivités de sujets âgés ;
- à l'hôpital, par le réseau sentinelle de services d'urgence Oscore, le PMSI et en 2009-10 et 2010-11 par le signalement des cas graves de grippe admis en réanimation ;
- la surveillance des décès toutes causes se fait à partir des données de l'Insee et la surveillance des décès par grippe à partir des données du CépîDC.

Cette surveillance épidémiologique est couplée à la surveillance virologique coordonnée par les Centres nationaux de référence (CNR) à partir des prélèvements des médecins du réseau des Grog et des prélèvements hospitaliers du réseau Renal.

En France, la grippe survient sous forme d'épidémies chaque hiver. Entre les saisons hivernales 1984/85 et 2008/09, le nombre de consultations attribuables à la grippe a varié entre 440 000 et 4,1 millions avec un nombre moyen à 1,98 million en métropole [1]. Un tiers de ces patients était âgé de moins de 15 ans. La saison 2010-11 a confirmé que les enfants âgés de moins de 15 ans consultent davantage pour un syndrome grippal que le reste de la population : ils ont représenté 40 % des consultations alors qu'ils ne représentent que 18 % de la population (Tableau 1).

Tableau 1 - Distribution par âge de la population, des consultations pour syndromes grippaux, des cas graves de grippe admis en réanimation et des décès parmi ces cas, saison 2010-11

Source	Population	Consultations <i>Sentinelles</i>	Cas graves <i>InVS</i>	Décès Cas graves
Semaines de recueil		51/2010 à 7/2011	50/2010 à 15/2011	
Age				
0-1 an	2 %	2 %	7 %	2 %
2-4 ans	4 %	10 %	3 %	3 %
5-14 ans	12 %	28 %	3 %	2 %
15-64 ans	65 %	57 %	69 %	66 %
65 ans et plus	17 %	3 %	17 %	27 %
Non renseigné			1 %	1 %
Total (100%)	62 791 363	2 204 035	789	151

Dans la littérature, plusieurs études ont montré que les enfants d'âge scolaire étaient les plus susceptibles de contracter la grippe [2] et ce, que ce soit pendant les épidémies saisonnières ou lors de pandémie [3]. Ils jouent ainsi un rôle majeur dans la diffusion du virus, rôle qui a pu être quantifié au sein des foyers familiaux [4].

Depuis octobre 2010, parmi les 17 017 patients consultant pour grippe dans les services d'urgences du réseau Oscour, 5 % (n=919) ont été hospitalisés. Parmi eux, 25 % étaient âgés de moins de 2 ans alors que ce groupe d'âge correspond à 2 % de la population française. Ceci reflète l'excès de risque pour ce groupe d'être hospitalisé.

En 2010-11, la distribution des cas graves admis en réanimation montre également une surreprésentation des enfants âgés de moins de 2 ans (Tableau 1).

Parmi les 104 enfants âgés de moins de 15 ans admis en réanimation, 26 % (n=27) présentaient un facteur de risque contre 69 % pour les cas âgés de plus de 15 ans et seuls 4 de ces 27 enfants étaient vaccinés.

Ce poids de la grippe chez les enfants a été largement décrit. Le taux d'hospitalisations semble particulièrement important chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois (2,4 à 10,4/1 000 selon quatre études citées), est élevé jusqu'à 6 ans (0,6-0,9/1 000) puis décroît ensuite [5]. Lors de la circulation du virus, les taux d'hospitalisations des enfants les plus jeunes (âgés de moins de 2 ans) sont du même ordre que ceux enregistrés parmi les groupes à risque de complications dans les autres catégories d'âge, sujets âgés de plus de 65 ans inclus [6]. Le taux d'hospitalisation pour grippe confirmée chez les enfants âgés de moins de 2 ans était de 3-4/1000 sur un suivi de 1665 enfants âgés de moins de 5 ans, enrôlés de 1974 à 1999 dans une étude prospective américaine [7]. Le taux d'hospitalisation chez les enfants est plus élevé parmi ceux avec un facteur de risque de grippe compliquée [5].

Pour autant, ces données de surveillance sous-évaluent probablement le poids de la grippe chez l'enfant. Les jeunes enfants sont connus pour ne pas présenter des tableaux cliniques typiques de grippe [6]. Une étude menée en France montrait que parmi les 575 enfants fébriles âgés de moins de 36 mois recrutés dans un service d'urgence pédiatrique pendant quatre semaines consécutives au moment du pic de l'épidémie, la moitié avait un prélèvement positif pour la grippe et parmi eux, 30 % n'avaient pas de tableau d'infection respiratoire aiguë [8].

Les décès directement liés à la grippe, à savoir ceux pour lesquels la grippe est mentionnée dans le certificat de décès, sont peu nombreux et leur nombre a varié entre 117 et 1561 entre 2000 et 2008 en France. Les décès touchent essentiellement le sujet âgé (92 % au delà de 65 ans). Seuls 0,3 % des décès par grippe sont survenus chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Le nombre de décès indirectement liés à la grippe, ceux pour lesquels la maladie n'apparaît pas dans le certificat de décès mais est responsable de complications, notamment de décompensation de pathologies sous-jacentes, sont beaucoup plus fréquents. L'estimation faite au travers d'un modèle de régression oscille entre 1 800 et 7 800 par an entre 2000 et 2006. Ces décès indirects concernent également les seniors (92 % au delà de 65 ans pendant la période d'étude) [9]. La littérature retrouve également peu de décès chez les enfants [2]. Pour autant, parmi les 149 décès associés à une grippe confirmée recensés aux Etats-Unis en 2003-04 chez les enfants âgés de moins de 18 ans, le risque de décès était plus élevé chez les moins de 6 mois (0,88/100 000) et chez les sujets à risque (qui représentent 33 % de ces décès et 7 % de la population âgée de moins de 18 ans) [10].

Jusqu'à la pandémie 2009, les trois virus circulants étaient le virus B, le virus A(H3N2) et le virus A(H1N1). Pendant la pandémie, seule la souche A(H1N1)pdm09 était retrouvée. Elle co-circule dorénavant avec le virus B et le virus A(H3N2). L'arrivée de cette nouvelle souche s'est accompagnée d'un changement des caractéristiques des décès qui ont affecté des populations plus jeunes qu'habituellement (75 % des sujets avaient moins de 65 ans) même si le risque de décès parmi les cas graves admis en réanimation était plus élevé chez les seniors (38 %). En 2010-11, la surveillance des cas graves admis en réanimation confirme l'âge jeune des décès (Tableau 1) ; les données du CépiDC ne sont pas encore disponibles. Cet âge jeune se traduit par un nombre d'années de vie perdue plus important que celui observé pendant les épidémies saisonnières ou même la pandémie de 1968 [11].

Au total, les données de surveillance confirment la susceptibilité des enfants à la grippe et leur rôle dans la circulation du virus grippal. Le poids de la grippe en termes d'hospitalisation est probablement sous-estimé du fait des tableaux souvent atypiques chez l'enfant. Les nourrissons et ceux porteurs d'un facteur de risque sont plus à risque de formes graves et de décès.

Références

- [1] Bilan annuel du réseau Sentinelles Janvier - Décembre 2009. 2010 Aug 2.
- [2] Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-62.
- [3] Lemaitre M, Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic. *BMC Infect Dis* 2010;10:162.
- [4] Viboud C, Boelle PY, Cauchemez S, Lavenu A, Valleron AJ, Flahault A, et al. Risk factors of influenza transmission in households. *Br J Gen Pract* 2004;54:684-9.
- [5] Glezen WP. Modifying clinical practices to manage influenza in children effectively. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 738-43.
- [6] Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007; 56:1-54.
- [7] Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. Burden of inter-pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002;185:147-52.
- [8] Ploin D, Gillet Y, Morfin F, Fouilhoux A, Billaud G, Liberas S, et al. Influenza burden in febrile infants and young children in a pediatric emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:142-7.
- [9] Léon L, Vaux S, Kamali C, Levy-Bruhl D. Estimating Influenza and RSV associated deaths in mainland France. En cours de publication. 2011.
- [10] Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005; 353: 2559-67.
- [11] Viboud C, Miller M, Olson D, Osterholm M, Simonsen L. Preliminary Estimates of Mortality and Years of Life Lost Associated with the 2009 A/H1N1 Pandemic in the US and Comparison with Past Influenza Seasons. *PLoS Curr* 2010;RRN1153.

6 - Recommandations vaccinales françaises actuelles chez l'enfant

En France, la politique vaccinale a pour objectif de protéger les personnes les plus à risque soit par administration directement du vaccin, soit à limiter le risque de transmission de la grippe à l'entourage dans le cadre de vaccination altruiste. Dans le calendrier des vaccinations validé par le HCSP et publié chaque année³, sont précisées les recommandations liées à cette vaccination.

La vaccination est recommandée chez :

- les personnes, **y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois** et les femmes enceintes, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO),
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique,
 - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper réactivité bronchique
 - dysplasie broncho-pulmonaire⁴,
 - mucoviscidose,
 - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque,
 - insuffisances cardiaques graves,
 - valvulopathies graves,
 - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours,
 - maladies des coronaires,
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral,
 - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot),
 - paraplégie et tétraplégie avec atteinte diaphragmatique,
 - néphropathies chroniques graves,
 - syndromes néphrotiques,
 - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytose,
 - diabète de type 1 et de type 2,

³ Calendrier des vaccinations 2011. BEH 2011; 10-11: 101-56.

Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf

⁴ Traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques).

- déficit immunitaire primitif ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; sujets infectés par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique.
- les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- l'entourage⁵ familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée (*cf. supra*).

Schéma vaccinal

Tableau 2 - Vaccins trivalents inactivés administrés par voie injectable

Age	Dose	Nombre de doses
De 6 mois à 35 mois	0,25 ml	1 ou 2*
De 3 à 8 ans	0,5 ml	1 ou 2*
A partir de 9 ans	0,5 ml	1

*2 doses à un mois d'intervalle en primo-vaccination, 1 dose en rappel annuel.

⁵ La notion d'entourage comprend le milieu familial (personnes résidant sous le même toit), la nourrice et tous les contacts réguliers du nourrisson.

7 - Couverture vaccinale grippe en France : revue de la littérature

La couverture vaccinale par le vaccin contre la grippe saisonnière est évaluée par les enquêtes du Groupe d'expertise et d'information sur la grippe (GEIG), par la Cnam-TS et par certaines enquêtes ponctuelles.

Les dernières données rapportés par le GEIG [1] pour la saison 2009-2010 montraient des couvertures vaccinales, estimées par des enquêtes auprès d'un échantillon représentatif de la population, de 71 % chez les plus de 65 ans et pour les autres groupes ciblés par les recommandations vaccinales, de 28 % chez les 50-64 ans, de 11 % chez les 35-49 ans, de 9 % chez les 25-34 ans et de 6 % chez les 15-24 ans.

La Cnam-TS analyse les données de retour des bons de prise en charge gratuite de la vaccination antigrippale, et produit des résultats chez les sujets âgés de 65 ans ou plus et chez les sujets âgés de moins de 65 ans atteints d'une affection longue durée (ALD), ainsi que d'asthme et de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (identifiés à partir des remboursements de médicaments bronchodilatateurs). Ces données montraient une amélioration de la couverture vaccinale en 2009, probablement liée au contexte pandémique, suivie d'une diminution de cette même couverture cette saison, liée probablement à une baisse de confiance de la population suite à la gestion de la pandémie (Tableau 3) [3 et données non publiées].

Des enquêtes par sondage en population réalisées par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en 2009-2010 et 2010-2011, ont montré des couvertures vaccinales dans ces deux mêmes groupes qui sont concordantes avec les données de la Cnam-TS en 2009 mais sans baisse des couvertures cette année comme observée par la Cnam-TS (Tableau 3). Cette différence est probablement liée aux biais entourant les enquêtes téléphoniques, notamment une meilleure participation des sujets vaccinés.

Tableau 3 - Couverture vaccinale contre la grippe dans les populations ciblées selon l'âge et différentes sources, France, 2008, 2009 et 2010

		< 65 ans avec ALD, asthme et BPCO	> 64 ans
Cnam-TS	2008	39 %	65 %
	2009	47 %	64 %
	2010	37 %	56 %
GEIG	2009	/	71 %
InVS	2009	36 % [28-44]	63 % [58-67]
	2010	47 % [40-54]	61 % [57-65]

Chez l'enfant ciblé par la vaccination grippe, les données sont plus rares. Selon les données de la Cnam-TS pour la saison 2007-2008, les couvertures vaccinales étaient de 10 % chez les enfants âgés de moins de 10 ans et de 15 % chez ceux âgés de 10 à 19 ans. Elle était de 28 % chez les sujets âgés de 20 à 64 ans ciblés par la vaccination grippe [3]. Les données Cnam-TS montraient également des disparités importantes des couvertures selon les affections de longue durée ciblées. Ainsi en 2009, chez l'enfant âgé de moins de 10 ans, 66 % des mucoviscidoses étaient vaccinés contre 8 % des enfants infectés par le HIV ou présentant un déficit immunitaire primitif [4]. Dans une étude descriptive multicentrique menée dans les hôpitaux de la région parisienne chez 239 enfants à risque âgés de 6 mois à 18 ans [5], la couverture vaccinale contre la grippe pour la saison 2003-2004 était de 44 %. Dans une étude descriptive réalisée chez 433 enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans consultant un pneumo-pédiatre hospitalier [6], la couverture vaccinale contre la grippe était de 11 % pour la saison 2004-2005, de 14 % pour la saison 2005-2006 et de 16 % pour la saison 2006-2007. Enfin, une enquête rétrospective réalisée en 2010 par l'InVS pour les saisons 2008-2009 et 2009-2010 a montré des couvertures vaccinales avec le vaccin saisonnier chez les 0-4 ans respectivement de 10 % et 5 % et chez les 5-14 ans de 7 % chaque année [2].

Pour la saison 2009-2010 et compte tenu des recommandations nationales sur l'indication de la vaccination pandémique, une enquête de couverture vaccinale menée par questionnaire auprès d'enfants âgés de moins de 15 ans (n=2443 réponders au questionnaire) a montré que respectivement, 17.9 % et 3.4 % des enfants avaient reçu au moins une dose de vaccin pandémique et de vaccin trivalent saisonnier. Le taux de couverture vaccinale ne différait pas par vaccin et par classe d'âge chez les 6 mois-2 ans, 3-5 ans et 6-14 ans. Parmi l'ensemble des enfants à risque de complication de la grippe (n=225), le taux de couverture vis-à-vis du vaccin saisonnier était de 21 %, de 43 % chez les enfants présentant des infections chroniques sévères, de 19 % chez les enfants asthmatiques. Ces données étaient comparables à celles de la saison précédentes [7].

Même si les chiffres sont parfois différents selon l'étude, toutes ces données montrent que l'objectif à atteindre de 75 % de couverture vaccinale dans les populations ciblées par les recommandations de vaccination contre la grippe est loin d'être atteint. Les personnes âgées sont les cibles les mieux couvertes alors que les enfants sont le plus souvent les moins bien protégés.

Références

- [1] GEIG. Couverture vaccinale 2009-2010.
Disponible sur : http://www.grippe-geig.com/fr/vaccination/couverture_vaccin.php. (consulté le 7/10/11).
- [2] Vaux S, Van Cauteren D, Guthmann JP, Le Strat Y, Vaillant V, de Valk H, Lévy-Bruhl D. Influenza vaccination coverage against seasonal and pandemic influenza and their determinants in France: a cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2011; 11: 30.
- [3] Tuppin P, Samson S, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Taux de couverture vaccinale contre la grippe en France en 2007–2008 : apport des données de remboursement du régime général. *Med Mal Infect* 2009; 39: 780-88.
- [4] Tuppin P, Samson S, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Seasonal influenza vaccination coverage in France during two influenza seasons (2007 and 2008) and during a context of pandemic influenza A(H1N1) in 2009. *Vaccine* 2011; 29: 4632-7.
- [5] Weil-Olivier C, Angoulvant F, Chevallier B, *et al.* Couverture vaccinale vis-à-vis de la grippe chez les enfants de la région parisienne atteints d'une affection longue durée. *Arch Pediatr* 2006; 13: 1287-93.
- [6] Rance F, Chave C, De Blic J, Deschildre A, Donato L, Dubus J, Fayon M, Labbe A, Le Bourgeois M, Llerena C, Le Manach G, Pin I, Santos C, Thumerelle C, Aubert M, Weil-Olivier C. Low influenza vaccination coverage in asthmatic children in France in 2006-7. *Euro Surveill* 2008; 13. pii: 19016.
- [7] Weil Olivier C, Lina B. Vaccination coverage with seasonal and pandemic influenza vaccines in children in France, 200-2010 season. *Vaccine* 2011; 29: 7075-73.

8 - Justification de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) limitée à la tranche d'âge 2 ans - 17 ans⁶

8.1 - Etudes d'efficacité réalisées par le laboratoire

8.1.1 - Etudes d'efficacité en pédiatrie

➤ **Généralités**

Développement pédiatrique :

- sept études *versus* placebo ;
- trois études *versus* un vaccin injectable trivalent (TIV) ;
- quatre études pour évaluer l'efficacité lors d'une 2^{ème} saison.

Le dossier comprenait également des données d'immunogénicité jugées non pertinentes pour ce type de vaccin.

Ce sont des études en double insu.

Dans la plupart des études :

- le critère primaire était la grippe confirmée due à des souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales ;
- le critère secondaire était la confirmation par culture virale d'une souche grippale quelle que soit la similarité antigénique avec les souches vaccinales.

⁶ Aux Etats-Unis, ce vaccin est également destiné aux adultes jusqu'à l'âge de 49 ans.

Tableau 4 - Etude Dose-réponse

N° étude lieu/date	Type d'étude	Produits	Nombre de sujets randomisés	Age
D153-P513 Thaïlande Philippines 2002	Randomisée, double insu, vs Placebo Détermination de la dose	Forme réfrigérée 10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁵ Placebo: 0,2 ml	Total : 2172 543 546 546 537	6-<36 mois

Tableau 5 - Etudes contrôlées *versus* TIV

N° étude lieu/date	Type d'étude Principaux objectifs/critères	Produits	Nombre de sujets randomisés	Age
MI-CP111 USA Asia Europe Middle East 2004-05	Randomisée, double insu, vs vaccin trivalent inactivé (TIV) 2 doses	Forme réfrigérée 0.2 ml TIV 6-36 mois : 0.25 ml >36 mois : 0.5 ml	Total : 8475 4343 4232	6-59 mois
D153-P514 Europe Israël 2002-03	Randomisée, en ouvert, vs vaccin trivalent inactivé (TIV) 2 doses Etude chez des enfants ayant des antécédents d'infections des voies respiratoires	Forme réfrigérée 0.2 ml TIV 6-36 mois : 0.25 ml >36 mois : 0.5 ml	Total : 2187 1101 1086	15-71 mois
D153-P515 Europe Israël 2002-03	Randomisée, en ouvert, vs vaccin trivalent inactivé (TIV) 1 dose Etude chez des enfants asthmatiques	Forme réfrigérée 0.2 ml TIV 0.5 ml	Total : 2229 1114 1115	6-17 ans

Tableau 6 - Etudes contrôlées *versus* placebo

N° étude lieu/date	Type d'étude	Produits	Nombre de sujets randomisés	Age
AV006 Y1 USA/1996-97	Randomisée, double insu, vs Placebo 2 doses	Forme congelée Placebo	Total : 1602 1070 532	15-71 mois
AV006 Y2 USA/1997-98	Evaluation d'une revaccination (dose unique)	Forme congelée Placebo	Total : 1314 881 433	26-85 mois
D153-P501 Chine Taiwan Inde Asie sud-est 2000-2002	Année 1 Randomisée, double insu, vs Placebo 2 doses Année 2 Randomisée 1 dose	Forme réfrigérée Placebo Forme réfrigérée Placebo 0.2 ml	Total Année 1 : 3174 1900 1274 Année 2 : 2947 1477 1470	≥12-<36 mois
D153-P502 EU Israel 2000-2002	Randomisée, double insu, vs Placebo 2 doses année 1, 1 dose année 2	Forme réfrigérée Placebo Forme réfrigérée Placebo 0.2 ml	Total Année 1 : 1784 1059 725 Année 2 : 1119 658 461	6-<36 mois
D153-P504 Afrique Sud Brésil Argentine 2001-2002	Randomisée, double insu, vs Placebo 1 ou 2 doses année 1, 1 dose année 2	Forme réfrigérée- 2 doses Forme réfrigérée- 1 dose Placebo Placebo Forme réfrigérée Forme réfrigérée Placebo Placebo 0.2 ml	Total Année 1 : 3200 1064 1067 543 526 Année 2 : 2202 735 732 365 370	6-<36 mois
D153-P522 Europe Asie sud-est Hong Kong Mexico Bangladesh 2002-2003	Randomisée, double insu, vs Placebo 1 ou 2 doses année 1, 1 dose année 2 Etude de co-administration avec vaccin ROR	Forme réfrigérée+ROR Placebo+ROR	Total : 1233 819 414	11-24 mois

➤ **Résultats**

Détermination de la dose (étude D153-P513)

Efficacité estimée contre une grippe confirmée due à des souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales :

- Fluenz® 10⁷ : 62.2 % (95% CI: 43.6, 75.2) ;
- Fluenz® 10⁶ : 34.7 % (95% CI: 8.7, 53.6) ;
- Fluenz® 10⁵ : 12.2 % (95% CI: -19.5, 35.6).

Efficacité estimée contre une grippe confirmée due à H3N2 :

- Fluenz® 10⁷ : 64.4 % (95% CI: 45.7, 76.6);
- Fluenz® 10⁶ : 35.1 % (95% CI: 9.0, 54.0) ;
- Fluenz® 10⁵ : 12.3 % (95% CI: -19.6, 35.8).

Efficacité estimée contre une grippe confirmée quelle que soit la souche :

- Fluenz® 10⁷ : 48.6 % (95% CI: 28.8, 63.3);
- Fluenz® 10⁶ : 24.6 % (95% CI: -0.9, 43.8);
- Fluenz® 10⁵ : 5.5 % (95% CI: -24.3, 28.1).

Ces résultats montrent une dose dépendance avec une efficacité optimale à la dose de 10⁷, dose retenue pour la composition du vaccin.

➤ **Efficacité versus Placebo**

Par rapport au placebo, l'efficacité est de :

- de 62 % à 93 % vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées ;
- de 49 % à 86 %, quelles que soient les souches.

Tableau 7 - Efficacité versus le placebo

Numéro étude	Age (mois)	Nombre de sujets	Vaccin	Saison grippale	Efficacité (IC95 %) souches antigéniquement apparentées	Efficacité (IC95 % quelle que soit la souche)
D153-P501	12 - <36 mois	2764	Réfrigéré	2000-2001	72,9 % (62,8-80,5)	70,1 % (60,9-77 ,3)
				2001-2002	84,3 % (70,1-92,4)	64,2 % (44,2-77,3)
D153-P502	6- <36 mois	1616	Réfrigéré	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)
D153-P504	6 - <36 mois	1886		2001	73,5 % (63,6-81,0)	72,0 % (61,9-79,8)
				2002	73,6 % (33,3-91,2)	46,6 % (14,9-67,2)
D153-P513	6 - <36 mois	2107	Réfrigéré	2002	62,2 % (43,6-75,2)	48,6 % (28,8-63,3)
D153-P522	11-24 mois	1150	Réfrigéré	2002-2003	78,4 % (50,9-91,3)	63,8 % (36,2-79,8)
AV006 Année 1	15-71 mois	1259	Congelé	1996-1997	93,4 % (87,5-96,5)	
AV006 Année 2	27-83 mois	1358	Congelé	1997-1998	100 % (63,1-100)	87,1 % (77,7-92,6)

L'efficacité vis-vis des sous-types variait selon les études.

Tableau 8 - Efficacité de Fluenz® vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées

Table 16. Strain-Specific Efficacy of FLUENZ Against Antigenically Matched Strains

Study Number	Efficacy (95% CI) A/H1N1	Efficacy (95% CI) A/H3N2	Efficacy (95%CI) B
D153-P501 Year 1	80.9% (69.4, 88.5)	90.0% (71.4, 97.5)	44.3% (6.2, 67.2)
D153-P502 Year 1	91.8% (80.8, 97.1)	100% (-2,627, 100.0) ^a	72.6% (38.6, 88.9)
D153-P504 Year 1	NC	72.7% (60.7, 81.5)	81.4% (64.2, 91.2)
D153-P513	100% (-3,733.1, 100.0) ^a	64.0% (45.7, 76.6)	NC
D153-P522	100% (-168.0, 100.0) ^a	68.5% (-9.0, 91.9)	81.7% (38.2, 95.8)
AV006 Year 1	NC	96.0% (89.4, 98.5)	90.5% (78.0, 95.9)

NC = not computable due to 0 cases of culture-confirmed illnesses caused by the specific strain in the placebo group (D153-P504 and D153-P513) or 0 cases of culture-confirmed influenza caused by the specific strain in both treatment groups (AV006 Year 1).

^a Efficacy based on culture-confirmed illness from a single isolate (D153-P502 and D153-P513) or from 2 isolates (D153-P522).

➤ **Efficacité versus TIV**

Par rapport au TIV, supériorité du LAIV sur la réduction du nombre de cas :

- de 35 à 53 % en ce qui concerne les souches antigéniquement apparentées ;
- de 32 à 55 %, quelles que soient les souches.

Tableau 9 - Efficacité versus TIV

Numéro étude	Age (mois)	Nombre de sujets	Vaccin	Saison grippale	Efficacité relative (IC95 %) souches antigéniquement apparentées	Efficacité relative (IC95 %) quelle que soit la souche
MI-CP111	6- <59 mois	7852	Réfrigéré	2004-2005	44,5 % (22,4-60,0)	54,9 % (45,4-62,9)
D153-P514	6- <72 mois	2085	Réfrigéré	2002-2003	52,7 % (21,6-72,2)	52,4 % (24,6-70,5)
D153-P515	6 – 17 ans	2211	Réfrigéré	2002-2003	34,7 % (3,9-56,0)	31,9 % (1,1-53,5)

L'efficacité vis-vis des sous-types variait selon les études.

Tableau 10 - Efficacité de Fluenz® versus TIV vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées

Table 18. Strain-Specific Relative Efficacy of FLUENZ versus TIV Against Antigenically Matched Strains

Study Number	Efficacy (95% CI) A/H1N1	Efficacy (95% CI) A/H3N2	Efficacy (95%CI) B
D153-P514	100% (43.2, 100.0)	-97.1% (-540.2, 31.5)	68.0% (37.3, 84.8)
D153-P515	100% (-8.4, 100.0)	0.6% (-141.8, 59.2)	36.3% (0.1, 59.8)
MI-CP111	89.2% (67.7, 97.4)	NC	27.3% (-4.8, 49.9)

NC = not computable because no antigenically matched A/H3N2 strain was isolated.

L'efficacité en fonction de différents facteurs dont la vaccination grippale antérieure été évaluée dans l'étude MI-CP111. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 11 - Efficacité en fonction d'une vaccination grippale antérieure

Efficacy by-Stratification Factor Analyses of the Primary Endpoint

	CAIV-T N=3893			TIV N=3943			Relative Efficacy ^a	95% Exact CI for Relative Efficacy ^a
	N	# of Cases	Crude Attack Rate (cases/N)	N	# of Cases	Crude Attack Rate (cases/N)		
AGE								
6-23 months	1834	23	1.3%	1852	32	1.7%	29.1%	-21.2, 59.1
24-35 months	1311	17	1.3%	1301	24	1.8%	32.6%	-25.8, 64.5
36-59 months ^b	771	13	1.7%	783	37	4.7%	65.6%	36.3, 82.4
PRIOR INFLUENZA VACCINATION^c								
Yes	929	18	1.9%	937	29	3.1%	39.3%	-9.2, 66.9
No	2987	35	1.2%	2999	64	2.1%	46.9%	20.0, 65.2
WHEEZING HISTORY^d								
Yes	246	8	3.3%	216	9	4.2%	24.0%	-104.2, 72.1
No	3670	45	1.2%	3720	84	2.3%	46.9%	23.9, 63.3
GENDER								
Male	2008	24	1.2%	2017	43	2.1%	49.8%	16.5, 70.4
Female	1908	29	1.5%	1919	50	2.6%	44.8%	12.8, 65.6
RACE								
White/Non-Hispanic	3168	49	1.5%	3184	80	2.5%	40.3%	14.9, 58.4
Non-White	748	4	0.5%	752	13	1.7%	64.8%	-4.9, 90.2
Black	156	2	1.3%	140	2	1.4%	-124.7%	-6534, 82.9
Hispanic	225	0	0.0%	243	3	1.2%	100%	-65.1, 100.0
Asian	290	1	0.3%	297	5	1.7%	69.4%	-190.0, 98.8
Other	77	1	1.3%	72	3	4.2%	45.6%	-623.8, 98.2

ATP Population

- Relative efficacy was adjusted for country, age, prior vaccination status, and wheezing history status.
- One 60-month-old subject was counted in the 36-59 month stratum.
- Subjects with an unknown vaccine history were counted as not having received prior influenza vaccination.
- Positive wheezing history was defined as a history of ≥ 3 wheezing illnesses requiring medical follow-up or hospitalization. Subjects with an unknown wheezing history were counted as having a negative wheezing history.

Il n'est pas observé de différence statistiquement significative entre les deux groupes chez les sujets ayant reçu une vaccination grippale antérieurement.

8.1.2 - Développement chez l'adulte

Quatre études (1995-2003) randomisées portant sur environ 10 000 adultes au total :

- une étude expérimentale d'exposition au virus (AV003) ;
- une étude *versus* un vaccin injectable trivalent (TIV) (D153-P516) ;
- deux études *versus* placebo (D153-P507, AV009).

Le dossier comprenait également des données d'immunogénicité jugées non pertinentes pour ce type de vaccin.

➤ **Types d'étude**

1/ Etude expérimentale (AV003)

Etude en double insu, *versus* TIV et placebo, réalisée aux US en 1995-96. Exposition expérimentale de « challenge » à l'un des trois virus grippaux, quatre semaines après vaccination. Le critère primaire était une grippe documentée après « challenge ».

2/ Etude randomisée (D153-P516) en ouvert *versus* vaccin trivalent inactivé, réalisée en Afrique du Sud, chez plus de 3000 sujets âgés de 60 ans et plus.

Le critère primaire était une grippe confirmée due à des souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales.

3/ Etude randomisée (D153-P507) en double aveugle *versus* placebo, réalisée en Afrique du Sud, chez plus de 3200 sujets âgés de 60 ans et plus.

Le critère primaire était une grippe confirmée due à des souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales.

4/ Etude randomisée (AV009) en double aveugle *versus* placebo chez plus de 4500 travailleurs en bonne santé âgés de 18-64 ans.

Le critère primaire était « toute maladie fébrile » (sans culture virale).

➤ **Résultats**

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12 - Efficacité dans les études contrôlées chez les adultes

Numéro étude	Âge	Nombre de sujets	Vaccin	Saison grippale	Résultats
AV003	18-40 ans	103	Congelé	1995-1996	- Efficacité du LAIV contre une grippe confirmée après « challenge » : 85 % (IC95% : 28-100) - Efficacité du TIV contre une grippe confirmée après « challenge » : 71 % (IC95% : 2-97)
AV009	18-64 ans	4561	Congelé	1997-1998	- « Effectiveness » vs placebo sur « toute maladie fébrile » : 9,7 % (statistiquement non significatif) - « Effectiveness » vs placebo sur « autres définitions maladie fébrile » : 17 % à 24 % (statistiquement significatif pour chaque analyse)
D153-P507	≥60 ans	3242	Réfrigéré	2001	- Efficacité vs placebo vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées : 42,3 % (IC95% : 27,6-57,8) - Efficacité vs placebo vis-à-vis quelle que soit la souche : 41,6 % (IC95% : 20,9-57,1)
D153-P516	≥60 ans	3009	Réfrigéré	2002	Incidence trop faible de grippe confirmée pour tirer une conclusion

➤ **Etudes publiées**

L'étude **Eick et al, 2009** [2] a comparé l'efficacité absolue et relative du vaccin grippal vivant atténué (LAIV) contre le vaccin TIV chez des recrues et non recrues âgés de 17 à 49 ans avec les résultats suivants :

- chez les militaires professionnels l'incidence des syndromes grippaux (*ILI/influenza-like illness*) couvrant les deux saisons 2005-2006 et 2006-2007 était plus élevée chez les sujets ayant reçu le LAIV par rapport à ceux ayant reçu le TIV [rapports des taux d'incidence ajusté respectivement 1,17; IC95 % (1,14-1,20) et 1,33; IC95 % (1,30-1,36)] ;
- à l'inverse, chez les recrues, l'incidence des syndromes grippaux (*ILI/influenza-like illness*) était statistiquement plus bas chez les sujets ayant reçu le LAIV par rapport à ceux ayant reçu le TIV (sur les deux saisons 2005-2006 et 2006-2007) [rapports des taux d'incidence ajusté « Army » respectivement 0,74; IC95 % (0,67-0,81) et 0,71; IC95 % (0,58-0,86), « Air Force » respectivement 0,49; IC95 % (0,41-0,59) et 0,82; IC95 % (0,62-1,09)].

Ohmit et al (2006) [3] ont étudié l'efficacité des vaccins LAIV et TIV chez plus de 1200 adultes (18-64 ans) sur la période grippale 2004-2005. Contrairement à ce qui a été observé pour le TIV, avec le LAIV aucune différence statistique n'a été observée contre le placebo [Efficacité absolue (vs placebo) contre une grippe confirmée par culture : pour le TIV, 77 % (IC95 %, 37 ; 92), pour le LAIV, 57 % (IC95 %, -3 ; 82).

Selon les auteurs, la différence d'efficacité entre les deux vaccins est liée à la moindre efficacité du LAIV contre la souche B.

L'article de **Wang et al (2009)** [4] présente des données d'efficacité (« effectiveness ») sur trois saisons (2004-2005, 2005-2006 et 2006-2007) chez des militaires (immunisation itérative). (Tableau 13)

Le critère était l'incidence des visites dans un centre de soins pour pneumonie ou grippe.

Les principaux résultats montrent une incidence plus faible :

- chez les sujets ayant reçu le TIV par rapport à ceux non immunisés au cours des trois saisons ;
- chez les sujets ayant reçu le LAIV par rapport à ceux non immunisés uniquement au cours de la saison 2006-2007.

Les auteurs concluent que dans la population adulte hautement /fortement immunisée, le TIV peut être plus efficace que le LAIV dans la prévention des visites liées à une pneumonie ou grippe.

Tableau 13 - Efficacité du LAIV et du TIV sur trois saisons

Table 3. Vaccine Effects During 3 Influenza Seasons: 2004-2005, 2005-2006, and 2006-2007^a

	Vaccine Effect (95% CI)		
	TIV vs Unimmunized	LAIV vs Unimmunized	TIV vs LAIV
2004-2005			
Total cohort	54.8 (51.3 to 58.1)	20.8 (12.3 to 28.5)	43.0 (36.4 to 48.9)
Propensity-matched ^b	53.7 (49.8 to 57.3)	7.3 (-9.21 to 21.3)	31.6 (21.0 to 40.8)
2005-2006			
Total cohort	30.7 (24.7 to 36.2)	12.0 (1.75 to 21.3) ^c	21.2 (13.5 to 28.2)
Propensity-matched ^b	33.5 (26.3 to 39.9)	5.9 (-9.25 to 18.9)	15.9 (4.77 to 25.6)
Unimmunized in last year ^d	35.3 (25.9 to 43.6)	30.2 (11.2 to 45.2)	7.3 (-18.0 to 26.9)
Propensity-matched ^b	34.6 (23.8 to 43.9)	31.9 (10.0 to 48.3)	-6.7 (-44.1 to 21.0)
2006-2007			
Total cohort	28.4 (21.9 to 34.3)	10.7 (2.72 to 18.1) ^e	19.8 (13.6 to 25.5)
Propensity-matched ^b	33.1 (25.6 to 40.0)	11.8 (0.85 to 21.5) ^f	13.3 (5.78 to 20.1)
Unimmunized in last year ^d	32.1 (17.3 to 44.3)	26.9 (9.37 to 41.1)	7.1 (-19.0 to 27.7)
Propensity-matched ^b	34.5 (18.8 to 47.2)	27.8 (6.53 to 44.2)	10.0 (-20.2 to 32.6)
Unimmunized in last 2 years ^d	35.7 (17.0 to 50.2)	37.3 (15.4 to 53.5)	-2.4 (-46.0 to 28.0)
Propensity-matched ^b	39.3 (19.9 to 54.0)	38.2 (12.8 to 56.2)	-1.8 (-53.1 to 32.3)

Abbreviations: CI, confidence interval; LAIV, live attenuated influenza vaccine; TIV, trivalent inactivated vaccine.

^aVaccine effect was calculated as 1 minus the adjusted incident rate ratio.

^bPropensity score based on age, sex, service branch, ever hospitalized, immunization history status (excluded in vaccine-naïve cohorts), and number of medical encounters and influenza-like illness encounters in the 12 months prior to the influenza season.

^c $P = .07$, adjusted by Bonferroni method.

^dVaccine-naïve cohort.

^e $P = .03$, adjusted by Bonferroni method.

^f $P = .04$.

Monto et al [5] ont réalisé une étude randomisée en double aveugle, *versus* placebo évaluant l'efficacité des du LAIV et TIV chez plus de 1950 adultes (18-49 ans). Le critère principal était une grippe symptomatique confirmée par culture cellulaire ou PCR.

Les résultats présentés dans le tableau suivant (Tableau 14) montrent une réduction de 50 % de grippe confirmée chez les sujets ayant reçu le vaccin inactivé par rapport à ceux ayant reçu le vaccin vivant atténué.

Tableau 14 – Efficacité du LAIV et du TIV

Table 2. Estimated Absolute and Relative Efficacies of the Trivalent Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccines.*

Confirmation of Symptomatic Influenza†	Cumulative Incidence of Influenza			Relative Risk (95% CI)			Percent Relative Reduction (95% CI)‡		
	TIV (N=813)	LAIV (N=814)	Placebo (N=325)	TIV vs. Placebo	LAIV vs. Placebo	TIV vs. LAIV	Absolute Efficacy, TIV vs. Placebo	Absolute Efficacy, LAIV vs. Placebo	Relative Efficacy, TIV vs. LAIV
	no. of participants (%)								
Positive culture	21 (2.6)	38 (4.7)	31 (9.5)	0.27 (0.15–0.49)	0.49 (0.30–0.81)	0.55 (0.31–0.97)	73 (51–85)	51 (19–70)	45 (3–69)
Positive PCR	28 (3.4)	56 (6.9)	35 (10.8)	0.32 (0.19–0.54)	0.64 (0.41–1.00)	0.50 (0.31–0.80)	68 (46–81)	36 (0–59)	50 (20–69)
Positive culture, positive PCR, or both	28 (3.4)	56 (6.9)	35 (10.8)	0.32 (0.19–0.54)	0.64 (0.41–1.00)	0.50 (0.31–0.80)	68 (46–81)	36 (0–59)	50 (20–69)

* The study population included all 1952 enrolled participants who were randomly assigned to a vaccine or a placebo group and who actually received vaccine or placebo. The trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) used was Fluzone (Sanofi Pasteur), and the trivalent live attenuated influenza vaccine (LAIV) used was FluMist (MedImmune). The placebo was physiologic saline administered as an intramuscular injection or as an intranasal spray. Exact 95% confidence intervals (CI) were calculated.

† Case-eligible episodes of symptomatic influenza-like illness were confirmed by culture, real-time polymerase-chain-reaction (PCR) assay, or both. Confirmation by culture was defined as isolation of virus by cell culture and subsequent identification by fluorescence antibody assay.

‡ The percent relative reduction in vaccine efficacy was defined as $(1 - \text{relative risk}) \times 100$.

Conclusion

Les données vont dans le sens d'une efficacité moindre du LAIV par rapport au TIV dans la population adulte avec un rôle possible de l'immunité préexistante pouvant négativement affecter l'efficacité du vaccin vivant atténué nasal.

Références

- [1] EPAR Fluenz 2011
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001101/WC500103711.pdf (consulté le 11/10/11).
- [2] Eick *et al.* Comparison of the trivalent live attenuated vs inactivated influenza vaccines among U.S. military service members; *Vaccine* 2009; 27: 3568-75.
- [3] Ohmit *et al.* Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med.* 2006; 335: 2512-22
- [4] Wang *et al.* Live attenuated or inactivated influenza vaccines and medical encounters for respiratory illnesses among US military personnel. *JAMA* 2009; 301(9): 945-953.
- [5] Monto *et al.* Comparative efficacy of inactivated and live attenuated or influenza vaccines *N Engl J Med.* 2009; 361:1260-7

9 - Administration concomitante avec d'autres vaccins

Trois études randomisées *versus* placebo ont évalué la tolérance et l'immunogénicité d'une administration concomitante de Fluenz® avec d'autres vaccins vivants atténués (rougeole-oreillons-rubéole (ROR- étude D153-P522), ROR et varicelle (étude AV08), et vaccin polio oral (OPV-étude D153-P511) [1].

9.1 - Au plan de l'immunogénicité

Dans l'étude D153-P522, réalisée chez des nourrissons âgés de 11 à 24 mois, il n'a pas été observé de modification statistiquement significative des réponses immunitaires avec les vaccins contre la rougeole, les oreillons, et Fluenz®. Le pourcentage de sujets ayant des titres en anticorps contre la rubéole ≥ 15 UI/ml était inférieur dans le groupe ROR+Fluenz® par rapport au groupe ROR+placebo (78 % vs 84 %). Toutefois, sur la base du seuil habituellement utilisé ≥ 10 UI/ml, il a été considéré que cette modification n'était pas susceptible d'avoir de pertinence clinique.

Dans l'étude AV018, réalisée chez des enfants âgés de 12 à 15 mois, les taux de réponse et les moyennes géométriques des titres en anticorps pour les antigènes du vaccin ROR et varicelle étaient comparables entre le groupe Fluenz® et le groupe Placebo (taux de réponse ≥ 97 % pour ROR et ≥ 83 % pour varicelle dans les deux groupes).

Dans l'étude D153-P511, réalisée chez des enfants âgés de 6 mois à < 36 mois, les taux de réponse vis-à-vis de chaque type de poliovirus était élevé (96 % à 99 %) et les taux de répondeurs chez les enfants qui ont reçu Fluenz® et le vaccin OPV étaient non inférieurs à ceux ayant reçu Fluenz® et placebo.

9.2 - Au plan de la tolérance

Les résultats de ces études ont montré que l'injection simultanée de Fluenz® avec des vaccins vivants atténués contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle, ou avec le vaccin oral poliomyélitique était bien tolérée.

Référence

[1] EPAR Fluenz 2011

Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001101/WC500103711.pdf

10 - Profil de sécurité d'emploi de Fluenz® (formulation réfrigérée) administré chez l'enfant et l'adolescent d'âge compris entre 2 ans et 17 ans inclus

10.1 - Introduction

Le profil de sécurité d'emploi de Fluenz® a été analysé à partir des données de tolérance groupées recueillies chez plus de 28 500 enfants et adolescents âgés entre 2 ans et 17 ans exposés à deux formulations du vaccin (congelée et réfrigérée).

Concernant le vaccin candidat sous formulation réfrigérée, le dossier clinique s'appuyait principalement sur onze études contrôlées ayant comparé l'administration séquentielle (deux doses espacées d'au-moins un mois la première année) du Fluenz® *versus* un vaccin grippal saisonnier (quatre études) ou placebo (sept études) injectables [1].

L'évaluation des données de sécurité issues de plusieurs études post-commercialisation réalisées chez plus de 52 500 enfants et adolescents a également été possible.

Enfin, les données de pharmacovigilance de Fluenz® ont été prises en compte dans cette analyse. La formulation congelée de ce vaccin a été commercialisée aux Etats-Unis durant les saisons grippales 2003-2004 à 2006-2007 suivie de celle de la formulation réfrigérée pour la saison 2007-2008.

Dans les essais contrôlés concernés par l'analyse des données de sécurité groupées, la période de suivi pouvait être différente. En général, les événements indésirables graves ont été suivis durant les 42 à 180 jours suivant l'administration de la dernière dose *versus* 7 à 10 jours suivant chaque injection pour les effets indésirables attendus ou inattendus (Tableau 15).

Tableau 15 – Données d'exposition

	Période de suivi	Nb vaccinés (Formulations congelée/réfrigérée)	Nb vaccinés (formulation réfrigérée)
1 ^{ère} Année	42J	28 873	9 386
	180J	8 202	7 683
2 ^{ème} Année	42J	8 037	2 295
	180J	2 295	2 295

10.2 - Analyse des effets indésirables

10.2.1 - Effets indésirables attendus

En tant que vaccin vivant atténué, Fluenz[®] peut provoquer une grippe. Par conséquent, les effets indésirables attendus concernent, en premier lieu, des symptômes grippaux incluant notamment une sensation de malaise général, une fatigue, une brusque poussée de fièvre, des frissons, des céphalées, des myalgies et/ou des arthralgies, généralement suivis d'une perte d'appétit et de vertiges. La deuxième phase se caractérise par l'intensification des symptômes respiratoires, tels que toux sèche, maux de gorge, enrrouement et rhinorrhée/congestion nasale. Les enfants présentent fréquemment des symptômes gastro-intestinaux importants, tels que nausées, vomissements, maux de ventre et diarrhées.

Durant la première année, l'incidence des événements indésirables attendus observée dans le groupe Fluenz[®] réfrigérée était significativement plus élevée que celle observée dans les deux groupes comparateurs après une première dose. Dans ces trois groupes, l'effet indésirable le plus fréquent était une rhinorrhée/congestion nasale. Les réactions les plus souvent rapportées, avec une incidence dans le groupe Fluenz[®] réfrigéré significativement supérieure à celle rapportée dans les groupes comparateurs, étaient : rhinorrhée/congestion nasale, céphalées et myalgies. Une fièvre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ a été observée avec une fréquence similaire dans les trois groupes.

Les données de sécurité recueillies après l'administration d'une deuxième dose de Fluenz[®] réfrigéré, d'un vaccin grippal saisonnier et d'un placebo ont suggéré un profil de sécurité comparable dans les trois groupes, à l'exception de la rhinorrhée/congestion nasale, rapportée à un taux significativement plus élevé dans le groupe du vaccin candidat *versus* ceux observés dans les deux autres groupes.

La majorité des effets indésirables attendus rapportés a été d'intensité légère à modérée et de courte durée. Ils étaient moins nombreux lors de la deuxième dose que lors de la première dose en cas de primo-vaccination ou de vaccinations annuelles (Tableau 16).

Tableau 16 - Taux d'effets indésirables rapportés dans les 10 jours suivant la vaccination

			FLUENZ réfrigéré vs TIV			FLUENZ réfrigéré vs PLACEBO		
			Fluenz N=4147 (%)	TIV N=4182 (%)	DT(%)	Fluenz N=3278 (%)	Placebo N=2026 (%)	DT(%)
		1 ^{ère} ANNEE	Dose 1	Tout EI	70.4	64.8	5.6	74.2
Rhinorrhée	56.7			45.0	11.8	63.7	56.9	6.8
Céphalées	13.8			12.3	1.5	13.4	6.5	6.9
Myalgies	5.7			6.9	-1.2	8.1	5.2	2.9
↘ Activité	13.1			11.8	1.3	13.8	11.7	2.1
↘ Appétit	15.9			15.2	0.7	24.1	21.7	2.4
Fièvre ≥ 38.0°C	9.3			8.6	0.7	11.2	9.7	1.5
Dose 2				Fluenz N=2230 (%)	TIV N=2270 (%)	DT(%)	Fluenz N=2533 (%)	Placebo N=1732 (%)
	Tout EI		54.9	52.1	2.7	64.2	63.3	1.0
	Rhinorrhée		40.6	36.5	4.1	52.8	50.6	2.3
	Mal de gorge		7.6	6.6	1.0	8.1	12.5	-4.4
2 ^{ème} ANNEE	Dose 1					Fluenz N=2295(%)	Placebo N=1256(%)	DT(%)
		Tout EI				69.9	70.2	-0.3
		Rhinorrhée				58.6	56.8	1.8
		↘ Appétit				24.3	20.3	3.9

P<0.05, TIV: Vaccin grippal saisonnier injectable, DT: Différence des taux

10.2.2 - Effets indésirables nécessitant une surveillance médicale

Dans l'étude MI-CP111 contrôlée par un vaccin grippal saisonnier injectable et menée chez des enfants d'âge compris entre 6 mois et 59 mois, une augmentation significative de la fréquence de respiration sifflante a été observée dans les 42 jours suivant la vaccination chez les enfants âgés de 6 mois à 23 mois (5,9 % avec Fluenz[®] réfrigéré *versus* 3,8 % avec le vaccin comparateur). En revanche, la fréquence de cet événement indésirable n'a pas augmenté chez les patients âgés de 24 mois et plus ayant reçu Fluenz[®] réfrigéré (2,1 % avec le vaccin candidat *versus* 2,5 % avec le comparateur) (Tableau 17).

Tableau 17 – Taux de cas de respiration sifflante rapportées dans les 42 jours suivant la vaccination (Etude MI-CP111)

<i>P<0.05</i>			Fluenz réfrigéré (%)	TIV (%)	DT (%)
6-59 Mois		Dernière dose N=4 179/4 173	3.9	3.1	0.70
	Vaccination antérieure	D1 N=933/947	2.0	1.8	0.03
	Naïfs	D1 N=3246/3226	2.3	1.5	0.77
		D2 N=3002/3034	2.4	2.2	0.20
6-23 Mois		Dernière dose N=1992/1975	5.9	3.8	2.03
	Vaccination antérieure	D1 N=267/269	2.6	1.1	1.34
	Naïfs	D1 N=1725/1706	3.2	2.0	1.18
		D2 N=1578/1595	3.6	2.4	1.15
24-59 Mois		Dernière dose N=2187/2198	2.1	2.5	-0.50
	Vaccination antérieure	D1 N=666/678	1.8	2.1	-0.49
	Naïfs	D1 N=1521/1520	1.2	0.9	0.30
		D2 N=1424/1439	1.1	1.9	-0.85

Cette même étude clinique a révélé une augmentation significative du nombre d'hospitalisations (quelle qu'en soit la cause) chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 11 mois dans les 180 jours suivant l'administration de la dernière dose de Fluenz[®] réfrigéré (6,1 % avec le vaccin candidat *versus* 2,6 % avec le comparateur). En revanche, le taux d'hospitalisations n'était pas plus élevé chez les sujets âgés de 12 mois et plus vaccinés par Fluenz[®] réfrigéré (2,5 % avec le vaccin candidat *versus* 2,9 % avec le comparateur) (Tableau 18).

Tableau 18 - Taux d'hospitalisations rapportés dans les 180 jours suivant la vaccination (Etude MI-CP111)

<i>p<0.05</i>	Causes Hospitalisation	Fluenz réfrigéré (%)	TIV (%)	DI (%)
6 – 11 mois N=684/683	Toutes confondues	6.1	2.6	3.5
	Respiratoires*	3.2	1.2	2.0
12 – 23 mois N=1308/1292	Toutes confondues	3.2	3.5	-0.3
	Respiratoires	1.8	1.6	0.1
24 – 35 mois N=1372/1379	Toutes confondues	2.5	2.5	-0.1
	Respiratoires	1.1	1.1	0.0
36 – 47 mois N=433/460	Toutes confondues	1.8	2.6	-0.8
	Respiratoires	0.7	0.9	-0.2
48 – 59 mois N=382/359	Toutes confondues	1.0	2.5	-1.5
	Respiratoires	0.8	1.7	-0.9
* Sinusite, tonsillite, bronchiolite, bronchite, ...				

10.2.3 - Effets indésirables graves

Durant la première année, l'analyse des données de sécurité a montré que, dans les 42 jours suivant la vaccination, l'incidence des effets indésirables graves observée dans le groupe Fluenz[®] réfrigéré était comparable à celle observée dans les deux groupes comparateurs (Fluenz[®] : 0,77 % *versus* TIV : 1,03 % et Fluenz[®] : 1,07 % *versus* placebo : 1,18 %). Il en est de même dans les 180 jours suivant la vaccination (Fluenz[®] : 2,26 % *versus* TIV : 2,45 % et Fluenz[®] : 2,91 % *versus* placebo : 2,72 %).

Durant la seconde année, les événements indésirables graves rapportés dans les 42 et 180 jours suivant la vaccination ont été observés avec des fréquences similaires dans les deux groupes (vaccin candidat *versus* placebo) (Tableau 19).

Tableau 19 - Taux de cas graves rapportés dans les 42 et 180 jours suivant la vaccination

		FLUENZ réfrigéré vs TIV			FLUENZ réfrigéré vs PLACEBO		
		Fluenz N=4147 (%)	TIV N=4182 (%)	DI(%)	Fluenz N=3278 (%)	Placebo N=2026 (%)	DI(%)
1^{ère} ANNEE	Post 42J	0.77	1.03	-0.26	1.07	1.18	-0.11
	Post 180J	2.26	2.45	-0.19	2.91	2.72	0.19
2^{ème} ANNEE	Post 42J				0.65	0.72	-0.07
	Post 180J				2.14	1.67	0.47

10.2.4 - Décès

Parmi les 28 800 enfants et adolescents d'âge compris entre 2 ans et 17 ans inclus ayant reçu Fluenz[®] dans le cadre des études cliniques, un total de trois décès a été rapporté entre 7 jours et 17 mois après vaccination. Il s'agit d'un accident domestique et de deux cas de tumeur cérébrale. L'un d'entre eux a été associé à une hyperthermie majeure. Aucun de ces décès n'a été considéré par les investigateurs comme imputable au Fluenz[®] (Tableau 20).

Tableau 20 - Nombre de cas d'évolution fatale rapportés suivant la vaccination

Réf. Etude	Groupe	Age	Délai d'apparition	Cause du décès
AV018	Fluenz congelé + ROR + Varivax N=422	31 mois	17 mois	Ependymome anaplasique
AV006 Année 2	Fluenz congelé N=917	35 mois	5 mois	Tumeur de la fosse cérébrale postérieure associée à une hyperthermie majeure
D153-P504	Fluenz réfrigéré N=2 131	27 mois	7 jours	Accident domestique

10.2.5 - Effets indésirables d'intérêt particulier

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre le vaccin Fluenz[®] réfrigéré et les comparateurs sur l'incidence rare des événements indésirables d'intérêt particulier. Dans les 180 jours suivant l'administration de la dernière dose du vaccin candidat, ce type d'évènements indésirables a concerné deux cas de maladie de Kawasaki, un cas de purpura d'Henoch-Schönlein, deux cas de purpura thrombopénique idiopathique et un cas de thrombopénie. Tous ces effets indésirables ont été considérés comme « probablement non liés » ou « non liés » au Fluenz[®] réfrigéré à l'exception du premier cas de maladie de Kawasaki dont l'association temporelle (4 jours) ne permet pas formellement d'exclure une relation.

A noter qu'un cas de purpura d'Henoch-Schönlein et qu'un cas de purpura thrombopénique idiopathique ont été rapportés dans le groupe TIV (0,02 %, 1/4 163) et le groupe placebo (0,04 %, 1/2 417), respectivement (Tableau 21).

Tableau 21 – Nombre de cas d'effet indésirable d'intérêt particulier rapportés dans les 180 jours suivant l'injection de la dernière dose

EI	Groupe	Sexe	Age	Délai d'apparition	Nb dose	Evolution	Taux de notifications (Fluenz réfrigéré) %
Maladie de Kawasaki	Fluenz réfrigéré	M	4 ans	4 jours	3	NR	0.03 (2/7683)
Maladie de Kawasaki		M	4 ans	4 mois	3	Favorable	
Purpura Henoch-Schönlein		M	4 ans	3.5 mois	2	Favorable	0.01 (1/7683)
Purpura thrombopénique idiopathique		M	4 ans	6 mois	3	NR	0.03 (2/7683)
		NR	2 ans	3.5 mois	NR	NR	
Thrombopénie		M	3 ans	5 mois	2	Favorable	0.01 (1/7683)
NR: Non renseigné							

10.3 - Tolérance dans les populations particulières

Si toute personne peut présenter des complications dues à la grippe, le risque augmente notablement pour certaines catégories de la population.

Ces populations particulières sont toutes les personnes présentant un risque élevé de complications en cas d'infection. Il s'agit des enfants et adolescents de tout âge souffrant d'une maladie pulmonaire (en particulier asthme d'intensité légère, modérée ou sévère, mucoviscidose, bronchite chronique), d'une pathologie cardiaque, d'une faiblesse du système immunitaire consécutive à une maladie (infection par le VIH) ou à un traitement immunosuppresseur, ou d'une affection chronique fragilisante comme le diabète, l'insuffisance rénale, une atteinte hématologique, etc.

Le dossier clinique est constitué de plusieurs études menées chez le sujet immunodéprimé (immunosuppression liée à une infection par le VIH ou à la prise d'un traitement immunosuppresseur), le patient asthmatique ou atteint d'une maladie chronique de type affections pulmonaire, cardiovasculaire, rénale ou métabolique.

10.3.1 - Enfants et adolescents infectés par le VIH

- L'étude clinique PACTG 1057 visait à évaluer la tolérance de Fluenz[®] congelé par rapport à un vaccin grippal saisonnier injectable chez des enfants et adolescents d'âge compris entre 5 ans et 17 ans inclus infectés par le VIH. Cette étude avait inclus 243 patients. L'analyse des données de tolérance recueillies a montré un profil de sécurité d'emploi comparable entre les deux groupes, à l'exception de symptômes nasopharyngés rapportés à un taux significativement plus élevé dans le groupe Fluenz[®] congelé *versus* groupe comparateur (Tableau 22).

Tableau 22 - Taux d'effets indésirables rapportés chez l'enfant et l'adolescent infectés par le VIH d'âge compris entre 5-17 ans dans les 28 jours suivant la vaccination (Etude PACTG 1057)

	Fluenz congelé N=122 (%)	TIV N=121 (%)
Troubles gastro-intestinales	16	8
Réactions générales	29	27
Atteintes auditive/oculaire	7	3
Atteintes nasopharyngées	52	31
Affections pulmonaires	32	26
Atteintes cutanées	8	4
<i>p < 0.05</i>		

- L'étude DMID99-012 visait à évaluer la tolérance de Fluenz[®] congelé chez 24 enfants infectés par le VIH *versus* 25 enfants non infectés par le VIH. L'âge des sujets était compris entre 1 an et 7 ans. Bien qu'aucun effet indésirable grave attribuable à Fluenz[®] n'ait été rapporté, le faible effectif de sujets n'a pas permis d'établir le profil de tolérance du Fluenz[®] dans cette population.

10.3.2 - Enfants et adolescents souffrant d'asthme d'intensité légère à modérée

L'étude MI-CP111 a permis d'évaluer la tolérance de Fluenz[®] réfrigéré chez des enfants sains *versus* des patients souffrant d'asthme ou de respiration sifflante. Les sujets étaient âgés entre 24 et 59 mois.

Les résultats montrent que dans les 42 ou 180 jours suivant l'administration du Fluenz[®] *versus* un vaccin grippal saisonnier injectable, le taux d'effets indésirables graves et celui d'hospitalisation pour affection respiratoire ou pour respiration sifflante sont comparables dans les deux groupes (Tableaux 23 et 24).

Tableau 23 - Taux d'hospitalisations rapportés chez l'enfant d'âge compris entre 24-59 mois dans les 42 jours suivant la vaccination (Etude MI-CP111)

	Fluenz réfrigéré		TIV	
	Sujets avec ATCD Asthme/RS N=572 (%)	Sujets Sains N=1615 (%)	Sujets avec ATCD Asthme/RS N=573 (%)	Sujets Sains N=1625 (%)
EI graves	0.7	0.6	0.5	1.2
Hospitalisation pour affection respiratoire (global)	0.3	0.2	0.3	0.6
Hospitalisation pour RS	0.0	0.1	0.2	0.2
<i>P < 0.05</i> , ATCD: Antécédents médicaux, RS: respiration sifflante				

Tableau 24 - Taux d'hospitalisations rapportés chez l'enfant d'âge compris entre 24-59 mois dans les 180 jours suivant la vaccination (Etude MI-CP111)

	Fluenz réfrigéré		TIV	
	Sujets avec ATCD Asthme/RS N=572 (%)	Sujets Sains N=1615 (%)	Sujets avec ATCD Asthme/RS N=573 (%)	Sujets Sains N=1625 (%)
El graves	2.6	2.0	1.9	2.9
Hospitalisation pour affection respiratoire (global)	1.2	0.9	0.9	1.2
Hospitalisation pour RS	0.2	0.3	0.3	0.3
ATCD: Antécédents médicaux, RS: respiration sifflante				

10.4 - Données internationales de pharmacovigilance rapportées chez l'enfant et l'adolescent d'âge compris entre 2 ans et 17 ans inclus

Plus de 10 millions de doses de Fluenz[®] ont été vendues aux Etats-Unis entre 2003 et 2008. La formulation réfrigérée de ce vaccin a remplacé la formulation congelée depuis 2007 (Tableau 25).

Tableau 25 – Données de ventes, Etats-Unis, 2003-2008

	FLUENZ congelé	FLUENZ réfrigéré	TOTAL
2003/2004	500 000	0	500 000
2004/2005	2 123 956	0	2 123 956
2005/2006	1 735 360	0	1 735 360
2006/2007	2 600 180	0	2 600 180
2007/2008	0	3 864 240	3 864 240
TOTAL	6 959 496	3 864 240	10 823 736

Au total, 1 168 cas de pharmacovigilance (dont 24,8 % de cas graves ; 290/1 168) ont été rapportés durant la période d'analyse, soit un taux de notifications de l'ordre de 10,7/100 000 (2,7 notifications graves/100 000) (Tableaux 26 et 27).

Tableau 26 – Bilan de données de pharmacovigilance, Etats-Unis, 2003-2008

	Total doses	Laboratoire		Autorité santé		Etudes postcommercialisation		TOTAL	
		Graves	Non graves	Graves	Non graves	Graves	Non graves	Graves	Non graves
FLUENZ congelé	6 959 496	44	495	22	189	200	45	266	729
FLUENZ réfrigéré	3 864 240	10	146	0	0	15	3	25	149
Sous-total		53*	641	22	189	215	48	290*	878
TOTAL	10 823 736	694		211		263		1 168	

* Un cas concerne l'administration des deux formulations

Tableau 27 – Taux de notification, Etats-Unis, 2003-2008

	Total doses	Graves	Non graves
FLUENZ congelé	6 959 496	266 3.8/100 000	729
		995 14.3/100 000	
FLUENZ réfrigéré	3 864 240	25 0.6/100 000	149
		174 4.5/100 000	
GLOBAL	10 823 736	290* 2.7/100 000	878
		1168 10.8/100 000	

*Un cas concerne l'administration des deux formulations

Un pourcentage de 41 % du total des cas rapportés est survenu dans la tranche d'âge 2-17 ans inclus (Fig. 2).

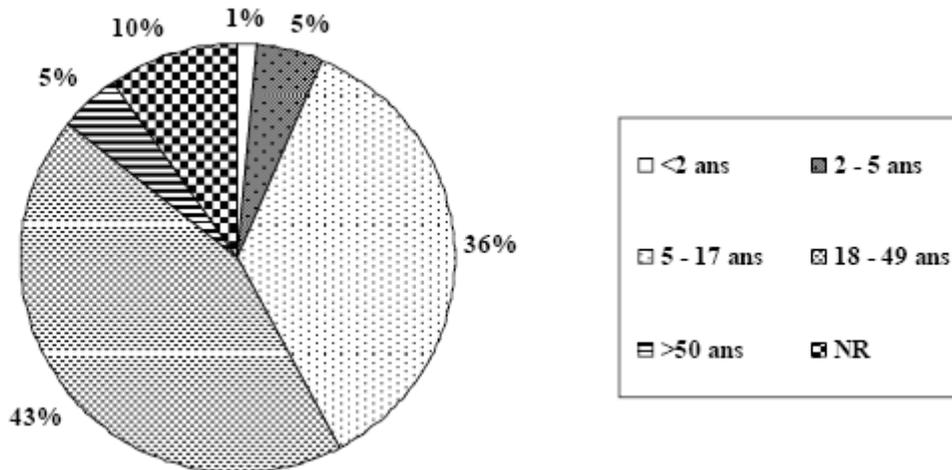


Fig. 2 - Distribution par tranche d'âge des notifications rapportées au laboratoire et aux autorités de santé, États-Unis, 2003-2008

Tout comme dans les essais cliniques, la nature des effets indésirables les plus fréquemment notifiés concerne des symptômes grippaux transitoires : fièvre, céphalées, rhinorrhée/congestion nasale.

Quatre cas d'évolution fatale jugés non imputable au Fluenz® ont été signalés chez l'enfant et l'adolescent d'âge compris entre 2 ans et 17 ans. Il s'agit d'un cas d'accident de moto, de deux cas d'accident vasculaire cérébral et d'un syndrome de Leigh (Tableau 28).

Tableau 28 - Bilan des cas de décès rapportés chez l'enfant et l'adolescent vacciné

Sexe	Age	Délai d'apparition	Cause du décès
M	17 ans	12 jours	Accident Moto
M	10 ans	16 mois	Accident vasculaire cérébral ischémique
F	6 ans	10 jours	Syndrome de Leigh
M	8 ans	2 mois	Accident vasculaire cérébral hémorragique

Parmi les effets indésirables d'intérêt particulier, six cas de convulsions, deux cas de paralysie de Bell et un cas de Syndrome de Guillain-Barré ont été rapportés chez l'enfant et l'adolescent d'âge compris entre 2 ans et 17 ans inclus. (Tableaux 29, 30 et 31)

Tableau 29 - Bilan des cas graves de convulsions rapportés chez l'enfant et l'adolescent vacciné

EI	Sexe	Age	Délai d'apparition	Evolution	Commentaires
Convulsions fébriles	M	4 ans	26 heures	Favorable	-
Convulsions	F	10 ans	2 jours	Favorable	-
Convulsions	M	11 ans	2 jours	NR	-
Grand mal	F	7 ans	7 jours	Favorable	ATCD: Syndrome cranio-facial Infection rénale
Convulsions fébriles	F	7 ans	1 jours	Favorable	ATCD: Convulsions fébriles Covaccination: Varivax
Convulsion	M	15 ans	1 mois	NR	ATCD: Retard mental, pancréatite Comédication: Keppra, Depakote
NR: Non renseigné, ATCD: Antécédents médicaux					

Tableau 30 - Bilan des cas graves de paralysie de Bell rapportés chez l'enfant et l'adolescent vacciné

EI	Sexe	Age	Délai d'apparition	Evolution	Commentaires
Paralysie de Bell	M	10 ans	2 jours	Favorable	ATCD: traumatisme crânien
Paralysie de Bell	M	12 ans	19 jours	Favorable	ATCD: Douleurs gorge
NR: Non renseigné, ATCD: Antécédents médicaux					

Tableau 31 - Bilan des cas graves de syndrome de Guillain-Barré rapportés chez l'enfant et l'adolescent vacciné

EI	Sexe	Age	Délai d'apparition	Evolution	Commentaires
Syndrome de Guillain-Barré	NR	5 mois	1 jour	NR	NR
Syndrome de Guillain-Barré	F	14 ans	13 jours	NR	NR
NR: Non renseigné, ATCD: Antécédents médicaux					

10.5 - Conclusions

A la suite de l'analyse des données cliniques de sécurité et de pharmacovigilance disponibles, le profil de sécurité d'emploi du Fluenz[®], formulation réfrigérée, apparaît satisfaisant chez les enfants et adolescents d'âge compris entre 2 ans et 17 ans inclus.

L'utilisation de Fluenz[®] n'est pas indiquée chez les enfants âgés de moins de 24 mois en raison de certains résultats fournis principalement dans l'étude MI-CP111 à savoir une augmentation :

- du nombre d'hospitalisation (toutes causes confondues) observée dans les 180 jours suivant l'administration de la dernière dose de Fluenz[®] dans la tranche d'âge 6-11 mois ;
- de la fréquence des épisodes de respiration sifflante dans les 42 jours suivant l'administration de la dernière dose de Fluenz[®] dans la tranche d'âge 6-23 mois.

En tant que vaccin vivant atténué, les effets indésirables observés se limitent généralement à des symptômes grippaux tels que rhinorrhée/congestion nasale, céphalées, myalgies pouvant survenir dans les dix jours suivant l'injection et persister durant un ou deux jours.

Généralement, les effets indésirables étaient moins nombreux lors de la deuxième dose que lors de la première dose en cas de primo-vaccination ou de vaccinations annuelles.

L'analyse des effets indésirables graves n'a pas mis en évidence de signal particulier dans cette tranche d'âge. Aucun cas de réaction anaphylactique n'a été rapporté au cours des essais cliniques mais également durant la période post-commercialisation.

Fluenz[®] n'a pas été évalué chez des patients immunodéprimés sévères ou des patients souffrant d'asthme sévère. En revanche, les études menées chez le patient infecté par le VIH ou souffrant d'un asthme d'intensité légère à modérée ont montré que le profil de sécurité d'emploi du Fluenz[®] dans ces populations était comparable à celui observé chez l'enfant et l'adolescent sain. Quant aux patients atteints de maladie chronique pulmonaire, cardiovasculaire, rénale ou métabolique, les données sur la tolérance du Fluenz[®] sont limitées.

L'administration concomitante de Fluenz[®] avec des vaccins inactivés n'a pas été étudiée. En revanche, les résultats de trois études de co-administration ont montré que l'injection simultanée de Fluenz[®] avec des vaccins vivants atténués contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle, ou avec le vaccin oral poliomyélitique était bien tolérée. A noter que deux de ces essais cliniques ont été menés chez le nourrisson.

En complément des données obtenues lors des essais cliniques, les données de pharmacovigilance rapportées lors de la commercialisation de Fluenz[®] aux Etats-Unis entre 2003 et 2008 ont pu être analysées. Aucun problème particulier n'a été identifié durant cette période d'analyse.

Au vu de ces données cliniques de tolérance et de pharmacovigilance, Fluenz[®] présente un profil de sécurité d'emploi satisfaisant et comparable à celui des vaccins usuels contre la grippe saisonnière indiqués chez l'enfant et l'adolescent d'âge compris entre 2 et 17 ans inclus.

Références

[1] EPAR Fluenz 2011

Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001101/WC500103711.pdf

11 - Vaccins injectables et vaccins intranasaux : acceptabilité

Les injections sont associées à la douleur chez la plupart des individus et deviennent source d'anxiété chez les enfants, leurs parents et les professionnels de santé, médecins ou infirmières [1,2] (Niveau 1)⁷. Ceci diminue l'acceptabilité des vaccinations par les parents et fait reculer les professionnels de santé devant l'acte d'injection dès lors que le vaccin ne leur paraît pas indispensable [3] (Niveau 3) ou trop fréquent [2].

Les manifestations liées à la douleur (*distress* = à la fois la douleur et à la fois l'angoisse et l'anxiété) sont plus fréquentes pendant l'injection mais existent également lors de la préparation de l'injection, révélant l'appréhension de l'acte chez 20 % des enfants. Les douleurs liées à l'acte sont également plus fréquentes chez les enfants âgés de moins de 15-18 mois que chez ceux âgés de 4-6 ans [3]. Chez les enfants âgés de 4-6 ans, le niveau de la douleur exprimée est augmenté par une mauvaise expérience récente [3]. Sa mémorisation induit le facteur psychologique de la douleur [4]. La phobie des injections existe chez 10 % des patients ; elle fait suite à un malaise vagal post-injection ou à des injections répétées [1,5].

Les douleurs liées aux injections sont augmentées par la trop grande assurance donnée par les parents, la critique de la vaccination ou de l'enfant ou une justification trop prononcée [2]. L'information claire doit être donnée aux enfants ni trop tôt ni trop proche de l'injection pour améliorer son acceptation [2].

La confiance des parents dans les vaccins et l'assurance qu'ils apportent à leurs enfants sur l'intérêt diminuent les manifestations liées à la douleur chez les enfants [2,3]. Elles sont également diminuées par une prise en charge adaptée de la douleur, physique [6], pharmacologique ou psychologique [1] telle que l'humour et la distraction [7] (Niveau 1). L'utilisation d'eau sucrée chez les nouveau-nés lors de gestes douloureux diminue de 50 % les pleurs, mais ne diminue que de 83 à 69 % les cris chez les nourrissons âgés de 2 à 4 mois lors de la vaccination [3].

L'acceptabilité des vaccinations pourrait être améliorée par la non-utilisation d'aiguille, particulièrement chez les jeunes [8,9] (Niveau 3). Lorsque le choix est donné entre vaccin grippal intranasal et vaccin grippal injectable, parmi 1623 salariés (sur 12 582 à qui a été proposée la vaccination antigrippale gratuite) 97 % des adultes choisissent le vaccin intranasal [10]. Mais pour seulement 14 % ce choix a été dicté par la peur des aiguilles [11] (Niveau 2).

Le nombre des injections est perçu comme un frein à la vaccination. L'acceptabilité de la vaccination contre la grippe est particulièrement réduite chez les parents qui ne sont pas convaincus de son utilité et ne voient pas la différence avec des infections respiratoires banales, dans une étude auprès de 650 parents avec un taux de réponse de 13 % [12] (Niveau 3).

Les avantages de la vaccination sans aiguille, qu'elle soit orale, comme pour le vaccin Polio-oral dans certains pays ou le Rotavirus sont d'éviter les douleurs, l'anxiété mais aussi les accidents liés aux injections qu'ils soient infectieux ou vagues, ainsi que d'améliorer la faisabilité et la facilité de la prise-vaccination [3,13] (Niveau 3). Pourtant, les syncopes après vaccination sont peu fréquentes. En France, la base nationale de pharmacovigilance permet d'identifier moins de 20 cas de syncope post-vaccinale du 01/12/2010 au

⁷ Cf. Tableau récapitulatif des niveaux de preuves scientifiques et des grades figurant en Annexe de cet avis.

29/06/2011. Aux Etats-Unis de 1990 à 1995, 697 personnes ont présenté une syncope dans les suites immédiates de la vaccination par injection : 57 % dans les cinq premières minutes, 23 % entre 5 et 15 minutes et 8 % entre 15 et 30 minutes soit 88 % dans la demi-heure (parmi 571 renseignées).

Ces syncopes d'origine vagale surviennent essentiellement chez les enfants âgés de moins de 20 ans : 45 % entre 10 et 19 ans et 32 % chez les moins de 10 ans, majoritairement chez les 4-6 ans (parmi 615 renseignées) [14] (Niveau 3).

L'utilisation de patch ou de solution intra nasale pourrait diminuer les chocs vagues liés à la douleur et améliorer l'acceptabilité des médecins et infirmières qui reculent parfois devant la vaccination pour cette raison. L'utilisation du spray intra nasal ne nécessite pas de technique pour les professionnels de santé [9,10].

Mais les thérapeutiques utilisées par injection sont parfois considérées comme plus efficaces que les autres [15] (Niveau 3), mais plus particulièrement dans les pays en voie de développement [16]. A titre d'exemple, lorsque le vaccin polio oral a été remplacé par le vaccin polio injectable aux USA, même si le vaccin polio oral est plus facile à manipuler [17], il n'a pas été noté de chute de la couverture vaccinale, car ce remplacement a été justifié par le risque de polio vaccinale [18] (Niveau 1). Une étude auprès de 240 parents de nourrissons âgés de moins de 18 mois a montré que 75 % des parents voulaient avoir l'opinion de leur médecin traitant avant de choisir entre vaccin polio injectable à la place du vaccin polio oral et la plupart ont préféré le vaccin injectable, mais 37,9 % ont malgré tout préféré choisir le vaccin polio oral [19] (Niveau 3). Pour le vaccin polio, l'information par les praticiens à leur patient est essentielle [20] (Niveau 3).

Conclusion

L'utilisation d'un vaccin sans injection est préférée chez les adultes et pourrait permettre d'améliorer la vaccination grippale, particulièrement chez les adolescents, plus fréquemment sujets aux malaises vagues, à condition que les médecins soutiennent la vaccination et effectuent une information claire. Toutefois, l'utilisation d'aiguille n'est pas un frein à la vaccination dès que les méthodes de prise en charge validées de la douleur sont utilisées et la vaccination est justifiée.

Références

- [1] Taddio A, Chambers CT, Halperin SA, Ipp M, Lockett D, Rieder MJ, Shah V. Inadequate pain management during routine childhood immunizations: the nerve of it. *Clin Ther.* 2009; 31(Suppl 2): S152-67.
- [2] Schechter NL, Zempsky WT, Cohen LL, McGrath PJ, McMurtry CM, Bright NS. Pain reduction during pediatric immunizations: evidence-based review and recommendations *Pediatrics* 2007; 119: 1184-98.
- [3] Jacobson RM, Swan A, Adegbenro A, Ludington SL, Wollan PC, Poland GA. Making vaccines more acceptable--methods to prevent and minimize pain and other common adverse events associated with vaccines. *Vaccine* 2001; 19: 2418-27.
- [4] Ushida T, Ikemoto T, Tanaka S, Shinozaki J, Taniguchi S, Murata Y, McLaughlin M, Arai YC, Tamura Y. Virtual needle pain stimuli activates cortical representation of emotions in normal volunteers. *Neurosci Lett.* 2008 Jul 4; 439(1): 7-12. Epub 2008 Apr 30.
- [5] Hamilton JG. Needle phobia: a neglected diagnostic. *J Fam Pract.* 1995 Aug; 41(2): 169-75.

- [6] Taddio A, Ilersich AL, Ipp M, Kikuta A, Shah V, HELPinKIDS Team. Physical interventions and injection techniques for reducing injection pain during routine childhood immunizations: systematic review of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Clin Ther.* 2009; 31(Suppl 2): S48-76.
- [7] Uman LS, Chambers CT, McGrath PJ, Kisely S. A systematic review of randomized controlled trials examining psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents: an abbreviated cochrane review. *J Pediatr Psychol.* 2008; 33: 842-54.
- [8] Freestone D.S, Weinberg A.L. The administration of drugs and vaccines by the intranasal route. *Br. J. clin. Pharma.* 1976; 3 : 827-30.
- [9] Wolfe TR., Braude DA. Intranasal medication delivery for children: a brief review and update. *Pediatrics* 2010 Sep; 126(3): 532-7.
- [10] Amorij JP, Hinrichs WLj, Frijlink HW, Wilschut JC, Huckriede A. Needle-free influenza vaccination . *Lancet Infect Dis.* 2010; 10: 699-711.
- [11] Sendi P, Locher R, Bucheli B, Battegay M. Intranasal influenza vaccine in a working population. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 974-80.
- [12] Chantier T, Pace D, Wright A, Pollard AJ, Nguyen-Van-Tam JS, MacDonald N. Uptake and acceptability of influenza vaccination in day nursery children. *Community Pract.* 2007; 80: 32-6.
- [13] Hilton S, Smith E. "I thought cancer was one of those random things. I didn't know cancer could be caught...": adolescent girls' understandings and experiences of the HPV programme in the UK. *Vaccine.* 2011 Jun 10; 29(26): 4409-15.
- [14] Braun MM, Patriarca PA., Ellenberg SS. Syncope zafter immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997; 151: 225-59.
- [15] Reeler AV. Injections: a fatal attraction? *Soc Sci Med.* 1990; 31: 1119-25.
- [16] Reeler AV. Anthropological perspectives on injections: a review. *Bull World Health Organ.* 2000; 78: 135-43.
- [17] John J. Role of injectable and oral polio vaccines in polio eradication. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 5-8.
- [18] Centers for Disease Control and Prevention. Impact of the sequential IPV/OPV schedule on vaccination coverage levels--United States, 1997. *JAMA* 1999; 281: 223-4.
- [19] Thoms ML, Bodnar PZ, O'Donovan JC, Gouel EG , Walcher JR, Halsey NA. Parental knowledge and choice regarding live and inactivated poliovirus vaccines. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997; 151: 809-12.
- [20] Kimmel SR, Puczynski S, McCoy RC, Puczynski MS. Practices of family physicians and pediatricians in administering poliovirus vaccine. *J Fam Pract.* 1999; 48: 594-600.

ANNEXE 1 - TABLEAU RECAPITULATIF DES NIVEAUX DE PREUVE SCIENTIFIQUE ET DES GRADES

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
Niveau 1 : - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés - Analyses de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 : - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 : - Études cas-témoin Niveau 4 : - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

Source : Afssaps

ANNEXE 2 – INTERETS DECLARES PAR LES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Agathe Billette de Villemeur	Pas d'intérêt déclaré
Isabelle Bonmarin	Pas d'intérêt déclaré
Fabrice Carrat	<p>A été consultant auprès du laboratoire Roche pour la constitution du dossier d'extension de la demande de remboursement aux personnes âgées vivant en institution pour le Tamiflu®, entre 2005 et 2007.</p> <p>A été invité jusqu'en 2008, par le laboratoire Roche à différents congrès médicaux, en tant qu'auditeur.</p> <p>A été consultant entre 2005 et 2007 pour les laboratoires Chiron puis Novartis, sur le vaccin adjuvanté GripGuard®</p> <p>A participé en 2010 à un groupe de réflexion stratégique sur la vaccination antigrippale organisé par GlaxoSmithKline.</p> <p>Participe à un groupe de travail "Task Force syndromes grippaux" dont l'objectif est d'établir des recommandations de prise en charge des syndromes grippaux dans un contexte de pratique quotidienne, financé par les laboratoires Boiron - 2011-2012.</p>
Robert Cohen	Pas d'intérêt déclaré
Daniel Floret	Pas d'intérêt déclaré
Alexis Jacquet	Pas d'intérêt déclaré
Bruno Lina	<p>A bénéficié de contrats de recherche pour son unité de la part de Sanofi-Pasteur (études sur les vaccins antigrippaux), et Roche (études sur les antiviraux).</p> <p>A contribué à des études ayant bénéficié d'un financement ou de la fourniture des antiviraux par GlaxoSmithKline et Roche.</p> <p>A été invité à des congrès par Roche (<i>Options for the Control of Influenza VI</i>, Toronto (2007), <i>Third European Influenza Conference</i>, Villamoura (2008), <i>Options for the Control of Influenza VII</i>, Hong Kong (2010)) ou comme orateur lors d'un symposium Sanofi-Pasteur (<i>Options for the Control of Influenza VI</i>, Toronto (2007), et d'un symposium Roche (<i>Third European Influenza Conference</i>, Villamoura (2008) et <i>Options for the Control of Influenza VII</i>, Hong Kong (2010)).</p> <p>A participé à un groupe international d'experts sur la grippe pour les laboratoires Roche (antiviraux), GSK (diagnostic et vaccin), Novartis (vaccin).</p> <p>A participé à un groupe d'experts français sur la grippe du laboratoire Roche (antiviraux) et du laboratoire GSK (vaccin).</p>

Corinne Le Goaster	Pas d'intérêt déclaré
Daniel Lévy-Bruhl	Pas d'intérêt déclaré
Isabelle Morer	Pas d'intérêt déclaré
Elisabeth Nicand	Membre du conseil scientifique du GEIG (2002-2010)

GLOSSAIRE

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
Cnam-TS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNR	Centre national de référence
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
DGS	Direction générale de la santé
GEIG	Groupe d'expertise et d'information sur la grippe
Grog	Groupes régionaux d'observation de la grippe
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
InVS	Institut de veille sanitaire
IRA	Infection respiratoire aiguë
LAIV	<i>Live Attenuated Influenza Vaccine</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
Oscour	Organisation de la surveillance coordonnée des urgences
SG-HCSP	Secrétariat général du Haut Conseil de la santé publique
TIV	<i>Trivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	3
MANDAT DU GROUPE DE TRAVAIL	5
GROUPE DE TRAVAIL	7
1 - Introduction	9
2 - Présentation du vaccin	9
3 - Principe de vaccin vivant atténué et point sur la production des vaccins	9
3.1 - Effecteurs immunologiques de la vaccination grippale par voie intranasale	10
3.2 - Production du vaccin grippal vivant atténué, adapté au froid	11
3.2.1 - <i>Production du lot de semence virale</i>	11
3.2.2 - <i>Production et contrôle des monovalents et des produits trivalents</i>	12
3.3 - Sécurité virale	12
4 - Libellé de l'indication européenne et schéma vaccinal	14
4.1 - Indications	14
4.2 - Administration	14
4.3 - Indications d'administration	
5 - Epidémiologie de la grippe en France et poids chez l'enfant	15
6 - Recommandations vaccinales françaises actuelles chez l'enfant	18
7 - Couverture vaccinale grippe en France : revue de la littérature	20
8 - Efficacité du vaccin. Justification de l'AMM limitée à la tranche d'âge 2 ans-17 ans (à la différence des USA)	22
8.1 - Etudes d'efficacité réalisées par le laboratoire	22
8.1.1 - <i>Etudes d'efficacité en pédiatrie</i>	22
8.1.2 - <i>Développement chez l'adulte</i>	27
9 - Administration concomitante avec d'autres vaccins	32
9.1 - Au plan de l'immunogénicité	32
9.2 - Au plan de la tolérance	32
10 - Profil de sécurité d'emploi de Fluenz® (formulation réfrigérée) administré chez l'enfant et l'adolescent d'âge compris entre 2 et 17 ans inclus	33
10.1 - Introduction	33
10.2 - Effets indésirables	34
10.2.1 - <i>Effets indésirables attendus</i>	34
10.2.2 - <i>Effets indésirables nécessitant une surveillance médicale</i>	35

10.2.3 - Effets indésirables graves	37
10.2.4 - Décès	38
10.2.5 - Effets indésirables d'intérêt particulier	38
10.3 - Tolérance dans les populations particulières	39
10.3.1 - Enfants et adolescents infectés par le VIH	39
10.3.2 - Enfants et adolescents souffrant d'asthme d'intensité légère à modérée	40
10.4 - Données internationales de pharmacovigilance rapportées chez l'enfant et l'adolescent d'âge compris entre 2 ans et 17 ans inclus	41
10.5 - Conclusions	45
11 - Vaccins injectables et vaccins intranasaux : acceptabilité	46

ANNEXES

ANNEXE 1 - Tableau récapitulatif des niveaux de preuve scientifique et des grades	51
Annexe 2 - Intérêts déclarés par les membres du groupe de travail	52

GLOSSAIRE	54
------------------	-----------

TABLE DES MATIERES	55
---------------------------	-----------

TABLEAUX & FIGURES

Tableau 2 - Distribution par âge de la population, des consultations pour syndromes grippaux, des cas graves de grippe admis en réanimation et des décès parmi ces cas, saison 2010-11	15
Tableau 2 - Vaccins trivalents inactivés administrés par voie injectable	19
Tableau 3 - Couverture vaccinale contre la grippe dans les populations ciblées selon l'âge et différentes sources, France, 2008, 2009 et 2010	20
Tableau 4 - Etude Dose-réponse	23
Tableau 5 - Etudes contrôlées <i>versus</i> TIV	24
Tableau 6 - Etudes contrôlées <i>versus</i> placebo	25
Tableau 7 - Efficacité <i>versus</i> le placebo	26
Tableau 8 - Efficacité vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées	27
Tableau 9 - Efficacité <i>versus</i> TIV	27
Tableau 10 - Efficacité <i>versus</i> TIV vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées	28
Tableau 11 - Efficacité en fonction d'une vaccination grippale antérieure	28
Tableau 12 - Efficacité dans les études contrôlées chez les adultes	30
Tableau 13 - Efficacité du LAIV et du TIV sur trois saisons	32
Tableau 14 – Efficacité du LAIV et du TIV	33
Tableau 15 - Données d'exposition	35

Tableau 16 - Taux d'effets indésirables rapportées dans les 10 jours suivant la vaccination	37
Tableau 17 - Taux de cas de respiration sifflante rapportées dans les 42 jours suivant la vaccination (Etude MI-CP111)	38
Tableau 18 - Taux d'hospitalisations rapportés dans les 180 jours suivant la vaccination (Etude MI-CP111)	39
Tableau 19 - Taux de cas graves rapportés dans les 42 et 180 jours suivant la vaccination	39
Tableau 20 - Nombre de cas d'évolution fatale rapportés suivant la vaccination	40
Tableau 21 - Nombre de cas d'effet indésirable d'intérêt particulier rapportés dans les 180 jours suivant l'injection de la dernière dose	41
Tableau 22 - Taux d'effets indésirables rapportés chez l'enfant et l'adolescent infectés par le VIH d'âge compris entre 5-17 ans dans les 28 jours suivant la vaccination (Etude PACTG 1057)	42
Tableau 23 - Taux d'hospitalisations rapportés chez l'enfant d'âge compris entre 24-59 mois dans les 42 jours suivant la vaccination (Etude MI-CP111)	42
Tableau 24 - Taux d'hospitalisations rapportés chez l'enfant d'âge compris entre 24-59 mois dans les 180 jours suivant la vaccination (Etude MI-CP111)	42
Tableau 25 - Données de ventes, Etats-Unis, 2003-2008	43
Tableau 26 - Bilan de données de pharmacovigilance, Etats-Unis, 2003-2008	44
Tableau 27 - Taux de notification, Etats-Unis, 2003-2008	44
Tableau 28 - Bilan des cas de décès rapportés chez l'enfant et l'adolescent vacciné	45
Tableau 29 - Bilan des cas graves de convulsions rapportés chez l'enfant et l'adolescent vacciné	46
Tableau 30 - Bilan des cas graves de paralysie de Bell rapportés chez l'enfant et l'adolescent vacciné	46
Tableau 31 - Bilan des cas graves de syndrome de Guillain-Barré rapportés chez l'enfant et l'adolescent vacciné	46
Fig. 1 - Différentes étapes de génétique inverse appliquée à la production de vaccin grippal vivant recombinant atténué thermosensible	13
Fig. 2 - Distribution par tranche d'âge des notifications rapportées au laboratoire et aux autorités de santé, Etats-Unis, 2003-2008	45

Place du vaccin vivant atténué Fluenz® dans la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière

Dans le cadre de la procédure de mise sur le marché du vaccin vivant atténué contre la grippe saisonnière Fluenz® (suspension pour pulvérisation nasale), le Haut Conseil de la santé publique, après consultation du Comité technique des vaccinations, a émis des recommandations vaccinales et déterminé la place de ce vaccin dans le cadre de la stratégie actuelle de prévention de la grippe saisonnière.

Dans ce rapport, le HCSP rappelle la situation épidémiologique de la grippe en France et son poids chez l'enfant, prend en compte les données de couverture vaccinale, fait le point sur les données d'efficacité et de tolérance de ce vaccin en particulier chez l'enfant, et l'acceptabilité d'un vaccin injectable et d'un vaccin non injectable

Le Haut Conseil de la santé publique :

- considère que le vaccin grippal nasal Fluenz® peut être utilisé dans le cadre de son AMM chez les enfants âgés de 24 mois à 17 ans révolus et pour qui la vaccination grippale est recommandée en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe ;
- souligne l'intérêt de ce vaccin en primo-vaccination grippale et ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune ;
- indique que comme tout vaccin vivant, ce vaccin ne doit pas être utilisé chez les enfants immunodéprimés ni chez les personnes de leur entourage.