

AVIS

relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin Fluenz® (suspension pour pulvérisation nasale, vaccin grippal vivant atténué)

21 octobre 2011

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 s'est auto saisi afin de déterminer la place de ce vaccin dans le cadre de la stratégie actuelle de prévention de la grippe saisonnière¹.

L'argumentaire sur lequel s'appuient les recommandations suivantes est détaillé dans le rapport joint à cet avis.

Le vaccin Fluenz® est un vaccin vivant atténué contenant les trois souches de virus grippaux H1N1, H3N2, B, retenus par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour entrer dans la composition des vaccins grippaux saisonniers. Chaque souche de vaccin est un réassortant entre la souche sauvage circulante qui exprime les antigènes (hémagglutinine et neuraminidase) et une souche atténuée (virus donneur) qui produit les protéines internes et de réplication virales. Par modification des propriétés physiques des virus, chaque souche réassortante vaccinale présente les caractéristiques suivantes :

- Elle est adaptée au froid, c'est-à-dire capable de se multiplier au niveau du nasopharynx.
- Chaque souche est thermosensible, contrairement aux souches de virus grippaux sauvages, ce qui limite sa capacité de réplication au niveau du tractus respiratoire inférieur et le risque de transmission.
- Chaque souche est atténuée par passages successifs sur culture cellulaire ce qui lui confère un pouvoir pathogène de 100 à 1 000 fois inférieur à celui des virus homologues sauvages.

Ce vaccin induit une protection immunitaire de type mucosal par la production d'IgA sécrétoires spécifiques de l'hémagglutinine et de la neuraminidase des trois virus vaccinaux, à la surface de l'arbre respiratoire supérieur. Ce mécanisme immunologique est proche de celui impliqué au cours de l'infection naturelle.

A chaque étape de production du vaccin, des études d'identité de souches et de stabilité génétique sont réalisées afin d'évaluer le risque de réversion du virus. L'analyse par séquençage des virus isolés chez des patients vaccinés a montré une stabilité des virus vaccinaux comparable à celle des virus sauvages. Une étude a montré l'absence de réassortiment entre virus sauvage et virus vaccinaux chez des enfants vaccinés avec le vaccin vivant atténué [1].

Ce vaccin est enregistré et commercialisé aux Etats-Unis depuis 2003, d'abord sous forme congelé puis, depuis 2007, sous forme réfrigéré (correspondant à la forme bénéficiant d'une AMM européenne). Il est recommandé aux Etats-Unis entre l'âge de 2 ans et l'âge de 50 ans [2].

¹ Calendrier vaccinal 2011. BEH 2011; 10-11: 101-56.

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

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en compte

1. L'épidémiologie de la grippe en France et son poids chez l'enfant

Les systèmes de surveillance de la grippe utilisés en France confirment la susceptibilité particulière des enfants à la grippe et leur rôle dans la circulation du virus grippal (Niveau 2)². Ils montrent également un sur-risque d'hospitalisation lié à la grippe, en particulier chez les nourrissons (Niveau 2), risque par ailleurs sous-estimé du fait de tableaux cliniques souvent atypiques (Niveau 2). Les nourrissons et ceux porteurs de facteurs de co-morbidités sont plus à risque de formes graves et de décès (Niveau 2). Ces constatations sont en accord avec les données de la littérature internationale.

2. Les données de couverture vaccinale

Les données de couverture vaccinale en France chez les enfants ciblés par la vaccination grippale sont rares. Selon les données de la Cnam-TS pour la saison 2007-2008, elles étaient de 10 % pour les enfants âgés de moins de 10 ans, de 15 % chez ceux âgés de 10 à 19 ans, et de 28 % chez les personnes âgées de 20 à 64 ans [3]. Il existe en outre de fortes disparités selon les affections ciblées : en 2009 chez les enfants âgés de moins de 10 ans, 66 % de ceux présentant une mucoviscidose étaient vaccinés contre 8 % des enfants infectés par le VIH ou porteurs d'un déficit immunitaire primitif [4].

Ces données sont confirmées par des enquêtes hospitalières ainsi qu'une enquête de l'Institut de veille sanitaire (InVS) qui note une couverture vaccinale respectivement de 10 % et 5 % chez les enfants âgés de 0-4 ans pour les saisons 2008-2009 (vaccin grippe saisonnière) et 2009-2010. La couverture vaccinale est de 7 % chez les enfants âgés de 5-14 ans pour les mêmes saisons [5].

3. Les données concernant l'efficacité du vaccin Fluenz®

L'efficacité du vaccin Fluenz® a fait l'objet d'études randomisées contrôlées contre placebo et contre le vaccin trivalent inactivé. Ces données ont été analysées par l'European Medicine Agency (EMA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) au sein de l'EMA [6].

Chez l'enfant

- Par rapport au placebo, l'efficacité de Fluenz® est de 62 % à 93 % vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées et de 49 % à 86 % quelles que soient les souches (Niveau 1). L'efficacité se maintient la seconde année chez les enfants vaccinés deux années consécutives avec ce vaccin (Niveau 1). Il n'existe pas de données chez les enfants vaccinés de manière répétée au-delà de la 2^e année.
- Par rapport au vaccin inactivé, la supériorité du vaccin vivant atténué sur la réduction du nombre de cas est de 35 à 53 % en ce qui concerne les souches antigéniquement apparentées, de 32 % à 55 %, quelles que soient les souches. La différence d'efficacité en faveur du vaccin vivant est d'autant plus marquée que les souches vaccinales sont éloignées antigéniquement des souches circulantes (Niveau 1). Le bénéfice de la vaccination par le vaccin vivant atténué persiste dans la tranche d'âge 6-17 ans, bien que plus faible par rapport aux tranches d'âge 6-59 mois et 6-72 mois.

Chez l'adulte

- les données vont dans le sens d'une efficacité moindre du vaccin vivant atténué par rapport au vaccin grippal inactivé (moindre efficacité clinique de 10 à 40 % selon les études et les saisons grippales (Niveaux 1 et 2). L'explication avancée est que l'immunité préexistante des adultes vis-à-vis des virus grippaux pourrait inactiver les antigènes vaccinaux inclus dans le vaccin vivant atténué. De ce fait, l'EMA n'a pas accordé l'AMM pour ce vaccin chez les adultes, contrairement aux recommandations de la *Food and Drug Administration* (FDA).

² Cf. Tableau récapitulatif des niveaux de preuves scientifiques et des grades figurant en annexe de cet avis.

4. Les données de tolérance du vaccin Fluenz®

Ces données ont également été analysées par l'EMA et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) au sein de l'EMA [6].

- Le profil de sécurité du vaccin vivant nasal est comparable à celui des vaccins inactivés (Niveau 1). La majorité des effets indésirables attendus rapportés est d'intensité légère à modérée et de courte durée. Ils sont moins nombreux lors de la 2^e dose en cas de primo-vaccination ou en cas de vaccination annuelle. Les réactions le plus souvent rapportées et d'incidence significativement supérieure à celle observée pour les comparateurs (placebo ou vaccin inactivé) sont rhinorrhée/congestion nasale. L'incidence des événements indésirables graves est similaire à celle observée avec les comparateurs, aussi bien pour la 1^{ère} que pour la 2^e année de vaccination.
- Une étude a mis en évidence une augmentation significative de la fréquence des épisodes de respiration sifflante dans les 42 jours suivant la vaccination chez les enfants âgés de 6 à 23 mois. En revanche, la fréquence de cet événement indésirable n'a pas augmenté chez les patients âgés de 24 mois et plus. Cette même étude a révélé une augmentation significative du nombre d'hospitalisations chez les nourrissons et enfants âgés de 6 à 11 mois dans les 180 jours suivant l'administration de la dernière dose de Fluenz®. De ce fait, l'AMM pour ce vaccin n'a été accordée que pour les enfants âgés de 24 mois ou plus.
- Il existe des données limitées concernant la tolérance du vaccin dans des populations particulières :
 - chez l'enfant et l'adolescent infecté par le VIH, deux études (nombre de sujets inclus : 243) ont révélé un profil de tolérance comparable entre le vaccin grippal vivant atténué nasal et le vaccin inactivé. Aucun des enfants inclus n'était immunodéprimé ;
 - le profil de tolérance chez les enfants présentant un asthme d'intensité légère à modérée est similaire. Il n'existe pas de données chez les enfants et les adolescents présentant un asthme grave.

5. Les données concernant l'administration concomitante avec d'autres vaccins

- Il n'existe aucune donnée concernant la co-administration du vaccin Fluenz® et de vaccins inactivés.
- La co-administration du vaccin Fluenz® et des vaccins rougeole-rubéole-oreillons et du vaccin polio oral a fait l'objet d'études spécifiques. L'administration concomitante du vaccin Fluenz® et du vaccin rougeole-rubéole-oreillons altère la réponse immune sur la valence rubéole. Toutefois, il est considéré que cette modification n'est pas susceptible d'avoir de pertinence clinique, avec le schéma d'immunisation en deux doses du vaccin contre la rubéole.

6. L'acceptabilité comparée d'un vaccin injectable et d'un vaccin non injectable

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. 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 ou son administration trop fréquente (Niveau 1) [7-8].

Par contre, les thérapeutiques administrées par injection sont parfois considérées comme plus efficaces que les autres. Ainsi, le remplacement du vaccin polio oral par le vaccin polio injectable aux Etats-Unis n'a pas entraîné de chute de la couverture vaccinale (Niveau 1) [9].

Les avantages de la vaccination sans aiguille 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 de vaccination. A noter toutefois que les syncopes vagues après

vaccination sont rares en France (moins de 20 cas répertoriés dans la base nationale de pharmacovigilance entre décembre 2010 et juin 2011).

Au total, l'utilisation d'un vaccin sans injection pourrait permettre d'améliorer l'acceptabilité de 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 lors que les méthodes de prise en charge de la douleur sont utilisées et la vaccination justifiée.

En conséquence, 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 lesquels la vaccination grippale est recommandée (calendrier vaccinal 2011³) 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 ;
- **recommande un schéma vaccinal comportant l'instillation de 0,1 ml de vaccin dans chaque narine. Les enfants âgés de moins de 9 ans non vaccinés antérieurement contre la grippe doivent recevoir une seconde dose au moins 4 semaines plus tard ;**
- **indique que, comme tout vaccin vivant, ce vaccin ne doit pas être utilisé chez les enfants immunodéprimés ni chez les personnes de leur entourage. Il peut cependant être utilisé chez les enfants infectés par le VIH sans immunodépression sévère (c'est-à-dire lymphocytes CD4 > 15 % chez les enfants âgés de moins de 5 ans ou CD4 > 200/mm³ chez les enfants âgés de plus de 5 ans) ;**

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

Références

[1] Buoaguiro *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.

[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] 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 : 780-8.

[4] Tupin 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] Vaux S, Van Cauteren D, Guthmann JP, *et al.* Influenza vaccination coverage against seasonal and pandemic influenza and their determinants in France: a cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2011;11: 30.

[6] 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 6/10/11).

[7] 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 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).

[8] Jacobson RM, A. Swan, 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.

[9] 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.

Le CTV a tenu séance le 13 octobre 2011 : 11 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 1 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 21 octobre 2011 : 11 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 11 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

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

Le 21 octobre 2011

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

Annexe - Tableau récapitulatif 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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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 : <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte 	B Présomption scientifique
Niveau 3 : <ul style="list-style-type: none"> - Études cas-témoin Niveau 4 : <ul style="list-style-type: none"> - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	C Faible niveau de preuve scientifique

Source : Afssaps