



## Vaccination grippale : il faut anticiper !

**Pathologie potentiellement grave pour les personnes fragiles (personnes de 65 ans et plus, patients présentant des comorbidités, etc.), la grippe se grève d'une mortalité élevée (9.000 décès par an, en moyenne), entraîne des complications sévères avec un risque d'hospitalisation plus élevé, une augmentation du risque de dépendance des personnes atteintes et, de façon macroscopique, une surcharge du système de soins.**

Pourtant les solutions existent tels que les gestes barrières et plus particulièrement la vaccination. En plus de la prévention individuelle qu'elle confère, elle permet, au-delà d'un certain taux de couverture vaccinale, de limiter la transmission de la maladie. Dès 2003, l'OMS avait fixé pour 2010 un objectif de taux de couverture d'au moins 75% de la population à risque de forme sévère de grippe, afin de la protéger au mieux<sup>1</sup>. Or, pour la saison 2023-2024, la couverture vaccinale contre la grippe en France est de 54% chez les personnes âgées de 65 ans et plus (46,6 % chez les 65-74 ans et 61,9 % chez les 75 ans et plus). Elle est en diminution par rapport aux saisons 2021-2022 et 2022-2023 (respectivement -2,8 points et -2,2 points).

Il est à noter que l'immunosénescence (vieillesse du système immunitaire), auquel s'ajoute une fréquence accrue des comorbidités (diabète, maladies cardiovasculaires, insuffisance rénale...) font des seniors des individus particulièrement vulnérables vis-à-vis des infections virales et notamment de la grippe. En moyenne 18.000 hospitalisations liées à la grippe ont lieu chaque année<sup>2</sup> et malheureusement des décès directs ou indirects. La couverture vaccinale doit impérativement être améliorée.

### Quels sont les différents vaccins disponibles ?

Les vaccins grippaux sont, selon la recommandation de l'OMS et depuis 2016, des formes tétravalentes incluant 2 souches de type A (A/H3N2 et A/H1N1) et 2 souches de type B (B/Yamagata et B/Victoria). En France, deux types de vaccins étaient disponibles ces dernières saisons :

- Les vaccins grippaux à dose standard, inactivé à virion fragmenté, sans adjuvant, contenant 15µg d'hémagglutinine par souche. (FLUARIXTETRA® - GSK, INFLUVAC TETRA® -Viatris, VAXIGRIPTETRA® - Sanofi). Leurs indications sont :
  - L'immunisation active des adultes, incluant les femmes enceintes, et des enfants à partir de l'âge de 6 mois.
  - La protection passive des nourrissons âgés de moins de 6 mois et nés de femmes vaccinées pendant la grossesse.

<sup>1</sup> [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/wha56/ea56r19.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha56/ea56r19.pdf)

<sup>2</sup> Source FARDOGRIP: Etude du fardeau de la grippe en France. IQVIA. 2019 (non publiée)

<sup>3</sup> analyses GRADE<sup>3</sup> (ECDC, STIKO (Allemagne), NACI (Canada), CDC (US) et NCIRS (Australie))

- Un vaccin grippal à haute dose, vaccin inactivé à virion fragmenté, sans adjuvant, contenant 60µg d'hémagglutinine par souche (soit 4 fois plus que les vaccins à dose standard) dont l'indication est l'immunisation des personnes âgées de 60 ans et +. Cette forme tétravalente a été commercialisée en France de la saison 2021-2022 à avril 2024, et est recommandée en France chez les personnes âgées de 65 ans et +. (EFLUELDA® -Sanofi).

### **Efluelda® en France**

La HAS a fait le choix de recommander le vaccin haute dose au même titre que les vaccins à dose standard, alors que le vaccin grippal haute dose répond à un besoin médical non satisfait chez les personnes les plus fragiles. Le bénéfice additionnel apporté par ce vaccin en termes de protection contre la grippe et ses complications a été démontré dans plusieurs études cliniques et sur plusieurs saisons grippales. Ce bénéfice clinique a été reconnu par plusieurs organismes d'évaluation internationales<sup>3</sup>. Plusieurs pays ont fait le choix de recommander préférentiellement le vaccin haute dose pour les personnes de 60 ans ou 65 ans et plus (Allemagne, Etats-Unis, Canada, Royaume-Uni, Italie, Autriche, Australie, Danemark, Grèce, Israël, Lettonie, Roumanie).

A l'occasion du renouvellement des conditions d'accès au marché d'Efluelda® en France début 2024, les autorités ont décidé de fixer un nouveau prix. Celui-ci a été jugé industriellement non soutenable pour le laboratoire au regard des coûts de production et de distribution, et malgré un investissement majeur pour localiser en France (Val de Reuil) une partie de la production de son vaccin haute dose. L'entreprise a été contrainte de renoncer à rendre disponible ce vaccin en France pour la campagne de vaccination contre la grippe 2024/2025. Un remplacement des doses de vaccin haute dose a été assuré par un vaccin à dose standard afin d'assurer une continuité d'approvisionnement en France.

### **Recommandation de l'OMS**

Afin de tenir compte des évolutions épidémiologiques, la souche B/Yamagata ne circulant plus depuis la pandémie COVID la souche B/Yamagata ne circulant plus depuis la pandémie COVID, l'OMS recommande désormais aux industriels de remplacer les vaccins grippaux tétravalents par des vaccins grippaux **trivalents** dès que possible :

- D'après l'OMS, il est inutile de protéger contre une souche qui ne circule plus depuis 3 ans, d'autant plus qu'il existe un risque théorique de réintroduction de la souche B/Yagamata par les vaccins vivants atténués (comme le vaccin intranasal FluenzTetra®, non disponible en France)
- L'agence américaine du médicament (FDA - Food and Drug Administration ou Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) a confirmé le retour aux vaccins trivalents dès la saison 2024/2025 ([Use of Trivalent Influenza Vaccines for the 2024-2025 U.S. Influenza Season | FDA](#))
- L'agence européenne du médicament (EMA) recommande également aux états membres un retour aux vaccins trivalents dès la saison 2025/2026 ([EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#) avec un Q&A associé ([Remplacement of quadrivalent seasonal influenza vaccines with trivalent vaccines in the EU \(europa.eu\)](#))).

Les vaccins trivalents sont attendus en France pour la campagne de vaccination grippale 2025-2026. Le retour aux formulations trivalentes nécessite de nouvelles évaluations spécifiques, aussi bien en termes de procédures réglementaires (nouvelles AMM) que de place dans la stratégie vaccinale et de remboursement par la HAS. Dans ce contexte, et afin de procéder à une nouvelle évaluation, la HAS a

demandé courant avril 2024 aux producteurs de vaccins grippe de soumettre leur dossier pour les formulations trivalentes dès que possible.

Une évaluation par la HAS plus rapide est indispensable afin de pouvoir informer et communiquer auprès des pharmaciens des dates concernant les précommandes pour la saison 25/26.

### **Une procédure réglementaire chronologique et stricte pour un parcours d'évaluation vaccinale réussi**

Le déroulé réglementaire par la rencontre de différentes instances (agences règlementaires, HAS, autorités de santé, experts, industriels) doit être respecté afin de pouvoir réussir cette transition dans les délais requis par l'EMA / OMS et d'aboutir à une campagne de vaccination dans les temps.

- 1 Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) Européenne**  
Décision de la Commission Européenne (quelques semaines)
- 2 Evaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS)**  
Commission Technique et Vaccinations (CTV)  
Commission de la Transparence (CT)
- 3 Fixation du Prix et Remboursement**  
Négociations avec le CEPS (plusieurs mois)  
Inscription au remboursement (quelques semaines à quelques mois)
- 4 Distribution et Administration**  
Logistique et Distribution (quelques semaines)

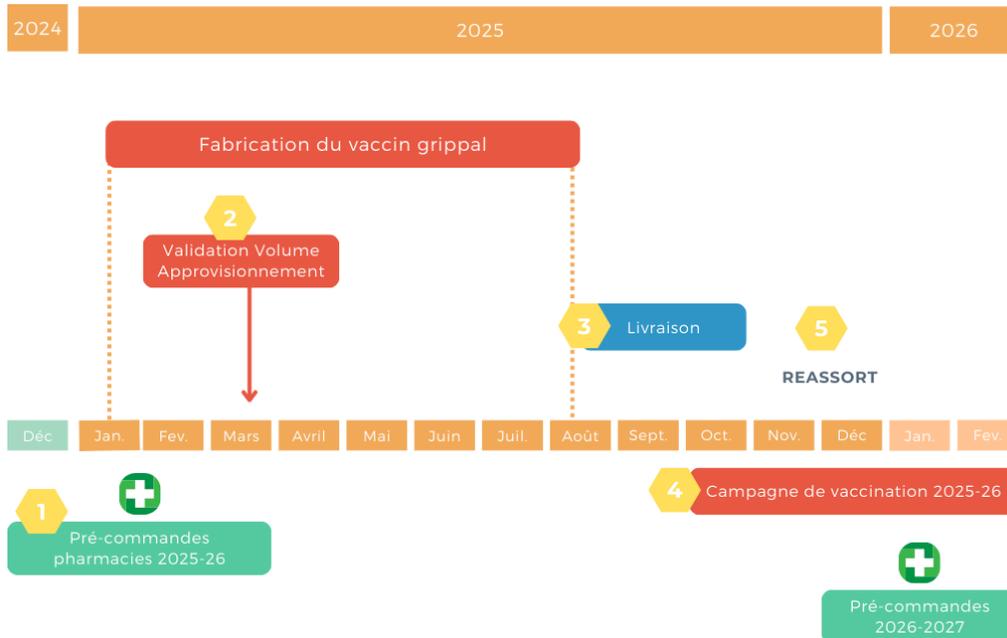
### **Le calendrier d'étapes nécessaires avant le lancement d'une campagne saisonnière de vaccination contre la grippe : l'exemple de la préparation de la saison 2025-2026**

Le choix des souches vaccinales est adapté chaque année en fonction des données épidémiologiques. Il est déterminé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la saison grippale suivante :

- en février- pour les vaccins utilisés dans l'Hémisphère Nord ;
- en septembre- pour les vaccins utilisés dans l'Hémisphère Sud,

A savoir : Pour les deux hémisphères, le choix des souches est fait en vue de la prochaine saison grippe et entériné par l'Agence européenne du médicament (EMA), puis par les Agences de chaque pays

Les souches utilisées sont fournies aux firmes par l'OMS.



### Complexité de parcours : une spécificité de la production des vaccins dans une industrie hautement réglementée

Les vaccins sont des produits biologiques très sophistiqués et leurs procédés de production complexes avec de longs cycles de production. Leur parcours de production nécessite des équipements et des procédés plus élaborés pour garantir la qualité du produit. Pour un vaccin inactivé, le mode de fabrication est le suivant :

- 1 **Sélection des souches virales**  
L'OMS fournit les souches de virus de la grippe les plus susceptibles de circuler pendant la saison grippale
  - 2 **Culture des virus**  
Les souches sélectionnées sont cultivées dans des œufs de poule fécondés ou dans des cultures cellulaires
  - 3 **Inactivation et purification**  
Les virus cultivés sont inactivés (tués) pour qu'ils ne puissent pas causer la maladie, puis purifiés pour éliminer les impuretés
  - 4 **Formulation**  
Les virus inactivés sont associés avec d'autres composants pour créer le vaccin final
  - 5 **Contrôle de qualité**  
Chaque lot de vaccin est soumis à des tests rigoureux pour garantir sa sécurité et son efficacité
  - 6 **Conditionnement**  
Le vaccin est mis en flacons ou en seringues pré-remplies, puis étiqueté et emballé pour sa distribution
  - 7 **Distribution**  
Les vaccins sont expédiés aux centres de vaccination, pharmacies et autres points de distribution
-  **70% du temps de production consacré au contrôle de qualité**  
**100 à + de 1000 contrôles qualité pour chaque lot de vaccin**

A savoir : Le temps de production d'un vaccin grippe (non ARN messenger) est d'environ 6 mois.

**En détail, en prévision de la campagne vaccinale grippale 2025-2026 : se donner les moyens d'une égalité vaccinale des chances**

Afin de répondre à la demande de l'OMS et permettre la mise à disposition des vaccins grippaux trivalents adaptés aux différents âges l'évaluation de la HAS devra être rendue au plus tard en décembre 2024 ceci afin de permettre les précommandes en pharmacies pour la saison 2025-2026. Ces précommandes sont une étape indispensable pour évaluer le volume de doses nécessaires pour la France.

Une recommandation des autorités de santé actant de manière explicite le caractère prioritaire de la vaccination haute dose pour toutes les personnes les plus fragiles, les 65 ans et plus ou les patients présentant des comorbidités, semble la seule voie possible. En faisant de la vaccination haute dose une référence pour la prévention de la grippe chez le sénior, les autorités de santé apporteraient une lecture plus compréhensible et un référentiel commun à la vaccination contre la grippe du sénior pour les professionnels de santé et les usagers, comme c'est déjà le cas dans plusieurs pays.

En cela, les autorités donneraient à tous nos aînés les mêmes chances de protection contre l'infection grippale et les risques de complications.