



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION VACCINALE

**Utilisation du vaccin contre la grippe
saisonnière INFLUVAC TETRA
chez les enfants âgés de 3 à 17 ans**

Date de validation par le collège : 17 juillet 2019

Cette recommandation est téléchargeable sur :

www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service Communication – Information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Messages clés	5
Introduction	6
1. Données disponibles	7
1.1 Immunogénicité	7
1.2 Tolérance.....	10
2. Conclusion	12
Annexe 1. Méthode de travail	14
Annexe 2. Liste des tableaux.....	15
Références	16

Abréviations et acronymes

AMM. Autorisation de Mise sur le Marché

CPMP.... Committee for Proprietary Medicinal Products

CTV..... Commission Technique des Vaccinations

EMA European Medicines Agency

HAS Haute Autorité de Santé

HCSP Haut Conseil de la santé publique

Messages clés

Dans le cadre de l'extension d'indication pédiatrique chez les **enfants âgés de 3 à 17 ans** du vaccin contre la grippe INFLUVAC TETRA, la Haute Autorité de Santé (HAS) émet des recommandations afin de déterminer la place de ce vaccin dans le cadre de la stratégie vaccinale existante vis-à-vis de la prévention de la grippe saisonnière dans cette population.

INFLUVAC TETRA est un vaccin grippal quadrivalent inactivé injectable disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 2017 dans la prévention de la grippe chez les adultes à partir de 18 ans. Il s'agit d'un vaccin à antigènes de surface fragmenté contenant quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B (appartenant aux lignées Yamagata et Victoria), soit une souche de virus B supplémentaire par rapport à la formulation trivalente de ce vaccin (INFLUVAC).

En France, deux autres vaccins grippaux quadrivalents injectables sont autorisés pour l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de l'âge de 6 mois : les vaccins FLUARIXTETRA et VAXIGRIPTETRA.

La HAS a pris en considération les données d'immunogénicité et de tolérance disponibles avec ce vaccin chez les enfants âgés de 3 à 17 ans qui sont détaillées dans le présent document.

La HAS considère que le vaccin INFLUVAC TETRA peut être utilisé selon son AMM, à partir de l'âge de 3 ans, et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière, consistant à éviter les formes graves et les décès.

Introduction

Le vaccin INFLUVAC TETRA (laboratoire MYLAN MEDICAL SAS) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 26 octobre 2018 pour la prévention de la grippe chez les enfants à partir de l'âge de 3 ans pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin.

Initialement, INFLUVAC TETRA était indiqué pour la prévention de la grippe chez les adultes à partir de 18 ans.

Il s'agit d'un vaccin grippal à antigènes de surface quadrivalent inactivé injectable. Il contient quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B (appartenant aux lignées Yamagata et Victoria), soit une souche de virus B supplémentaire par rapport à la formulation trivalente de ce vaccin (INFLUVAC).

Deux autres vaccins grippaux quadrivalents injectables sont autorisés en France pour l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de l'âge de 6 mois, les vaccins FLUARIXTETRA et VAXIGRIPTETRA.

En pédiatrie, bien que le poids des virus grippaux de type B soit, comme chez l'adulte, en moyenne inférieure à celui des virus de type A, il est nécessaire de disposer de vaccins quadrivalents injectables pour la vaccination des populations recommandées compte tenu de l'évolution divergente des deux lignées de virus B.

La HAS a pris en compte les données d'immunogénicité et de tolérance disponibles pour ce vaccin afin de se prononcer sur son utilisation éventuelle dans le cadre de la stratégie vaccinale existante vis-à-vis de la prévention de la grippe saisonnière.

Pour rappel, cette stratégie consiste à protéger les populations les plus à risque de décès et de complications graves de la grippe grâce à la vaccination (1) :

- Des personnes âgées de 65 ans et plus ;
- Des populations suivantes :
 - les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, à risque en raison de maladies sous-jacentes ;
 - les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
 - les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m² ;
 - les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit l'âge ;
 - l'entourage (milieu familial, assistant maternel et tous les contacts réguliers) des nourrissons 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 de longue durée ainsi que l'entourage des personnes immuno-déprimées ;
- En milieu professionnel :
 - des professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère ;
 - du personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

1. Données disponibles

Cette extension d'indication pédiatrique du vaccin quadrivalent injectable INFLUVAC TETRA repose essentiellement sur les résultats de l'étude de phase III (INFQ3002) ayant comparé l'immunogénicité d'INFLUVAC TETRA à celle du vaccin trivalent (INFLUVAC) contenant soit la souche B/victoria (TIV(Vic)) soit la souche B/Yamagata (TIV(Yam)), chez des enfants âgés de 3 ans à 17 ans en bonne santé.

1.1 Immunogénicité

A noter que des recommandations relatives au développement clinique des vaccins grippaux ont été publiées par l'EMA en 2014 (2,3). A ce jour, il n'existe pas de corrélat de protection établis et le titre en anticorps IHA de 1:40 longtemps considéré comme associé à une efficacité protectrice contre la maladie d'environ 50% sur la base d'études réalisées chez des adultes en bonne santé a été remis en cause par des données montrant des variations en fonction de différents facteurs (âge, caractéristiques individuelles, type de vaccin).

1.1.1 Etude INFQ3002 chez l'enfant et l'adolescent de 3 ans à 18 ans

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la non-infériorité du vaccin tétravalent (INFLUVAC TETRA Quadrivalent Influenza Vaccine, QIV) en termes de moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps inhibant l'hémagglutinine (IHA) post-vaccination vis-à-vis des souches communes comparativement au vaccin grippal trivalent (Trivalent Influenza Vaccine, TIV), incluant soit une souche B de la lignée Victoria (TIV (vic)) soit une souche B de la lignée Yamagata (TIV (Yam)), chez des enfants et adolescents de 3 à 17 ans.

Etude GQM05	
Méthode	Etude de phase III, de non-infériorité, multicentrique (28 centres), randomisée, double aveugle, contrôlée versus produit actif, à 3 groupes, pour évaluer le vaccin grippal tétravalent QIV versus les vaccins grippaux trivalents TIV(vic) et TIV(Yam). Etude réalisée au cours de la saison grippale 2016/2017 (FPFV 2 septembre 2016 ; dernier patient 14 avril 2017).
Population étudiée	Enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans, antérieurement vaccinés ou non.
Critères d'inclusion	Sujets âgés de 3 ans à 17 ans ; Sujets ayant un état de santé stable ou avec une maladie sous-jacente dont les symptômes étaient stabilisés.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Déficit immunitaire connu ou suspecté ;- Maladie fébrile ou infection aiguë ;- Vaccination par un vaccin grippal < 6 mois ou infection par la grippe (résultats confirmés en laboratoire) dans les 6 mois précédents l'étude ;- Vaccination < 30 jours ou vaccin prévu dans les 30 jours suivants ;- Administration chronique (<14j) de traitements modifiant l'immunité <3 mois ou prévus pendant l'étude ;- Administration d'immunoglobulines ou produits sanguins < 3 mois.
Groupes de traitement	Les sujets ont été randomisés dans l'un des 3 groupes (1:1:1) pour recevoir une dose (ou deux doses à 28 jours d'intervalle pour les primo-vaccinations) du vaccin suivant : <ul style="list-style-type: none">- INFLUVAC TETRA (QIV), vaccin quadrivalent injectable contenant les souches recommandées pour la saison 2016/2017 (A/California/7/2009, A/Hong Kong 4801/2014, B/Brisbane/60/2008, B/Pukhet/3073/2013) ;- INFLUVAC (TIV (Yam)) vaccin trivalent injectable contenant la souche de la lignée B/Yamagata (A/California/7/2009, A/Hong Kong 4801/2014,

	<p>B/Pukhet/3073/2013) ;</p> <p>- INFLUVAC (TIV (Vic)) vaccin trivalent injectable contenant la souche de la lignée B/Victoria (A/California/7/2009, A/Hong Kong 4801/2014, B/Brisbane/60/2008).</p> <p>La randomisation était stratifiée 2 :1 selon l'âge (enfants âgés de 3 à 8 ans et enfants et adolescents âgés de 8 à 17 ans).</p>
Principaux critères de jugement	<p>- Principal : moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps inhibant l'hémagglutination (IHA) vis-à-vis des 4 souches, mesurées à J29 (sujets déjà vaccinés) ou J28 après la 2nde vaccination (soit J57) pour les primo-vaccinés ;</p> <p>- Secondaire : taux de séroconversion.</p>
Populations d'analyse	<p>- FA (Full Analysis) : sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et ont eu au moins une observation liée à la sécurité post vaccination ;</p> <p>- PP (Per Protocol) : sujets FA sans infection intercurrente et n'ont pas eu de déviation majeure au protocole.</p>
Analyses statistiques	<p>- Principale : non infériorité d'INFLUVAC TETRA (QIV) versus les vaccins trivalents comparateurs (TIV (Yam)) (TIV (Vic)) : évaluée sur la MGT post vaccination entre les groupes par analyse de variance ANOVA. La non infériorité de QIV sur TIV était validée si pour chacune des souches commune la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%) était < à la marge pré-spécifiée de 1,5 (habituellement utilisée dans ce type d'étude). L'analyse principale a porté sur la population PP. Les analyses prévues par le protocole dans les autres populations ont été réalisées sans ajustement du risque alpha.</p> <p>- Secondaire : supériorité d'INFLUVAC TETRA (QIV) par rapport aux TIV pour le titre en anticorps IHA de la souche B additionnelle (même modèle ANOVA que pour le critère principal). L'analyse principale a porté sur la population FA. Taux de séroconversion.</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 1200, pour démontrer la non infériorité de QIV versus TIV avec une puissance statistique d'au moins 90 %.

► Résultats

Au total, 1200 enfants âgés de 3 à 17 ans ont été vaccinés (804 enfants de 3 à 17 ans ayant déjà été vaccinés précédemment et 396 enfant de 3 à 8 ans primo-vaccinés). Parmi eux, 1195 sujets ont terminé l'étude : 399 dans le groupe QIV, 403 dans le groupe TIV(Vic) et 393 dans le groupe TIV(Yam).

Tableau 1. Etude INFQ3002 : Effectifs et répartition

		QIV	TIV(Vic)	TIV(Yam)	Total
Jeunes enfants (3-8 ans)	Primovaccination*	136	136	124	396
	Déjà vacciné	133	130	138	401
Enfants et adolescents (8-17 ans) antérieurement vaccinés		133	138	132	403
Total		402	404	394	1200

* Deux injections du vaccin (0,5 mL) à 4 semaines d'intervalle

La réponse immunitaire induite par INFLUVAC TETRA a été non-inférieure à celle induite par les vaccins trivalents injectables en termes de MGT en anticorps (critère de jugement principal) et de taux de séroconversion, analyse PP confirmée par l'analyse FA (Tableau 2).

Les MGT post-vaccination de la lignée B additionnelle du QIV (analyse secondaire) ont été significativement supérieures par rapport aux TIV (Tableau 3).

L'efficacité clinique (nombre de cas de grippe survenus dans les différents groupes de vaccination) n'a pas été analysée.

Tableau 2. Etude INFQ3002 : Rapports MGTQIV/MGTTIV à J28 ou J57 post-vaccination chez les sujets âgés de 3 à 17 ans (analyse principale de non-infériorité - population PP)

Souche	QIV		TIV*		QIV/TIV*
	N	MGT	N	MGT	Ratio MGT ajusté (IC95%)
A (H1N1)	388	548,9	774	622,2	1,1 (0,98; 1,30)
A (H3N2)	388	1150	774	1194	1,0 (0,90; 1,19)
B - Victoria	388	302,6	393	364,0	1,2 (0,98; 1,46)
B -Yamagata	388	277,6	381	270,7	1,0 (0,81 ; 1,19)

MGT : moyennes géométriques des titres en anticorps anti hémagglutinine

N : nombre de sujets par groupe, population PP

IC : intervalle de confiance

* Selon la souche évaluée, cette colonne fait référence soit aux sujets recevant TIV(Vic), soit aux sujets recevant TIV(Yam), soit à l'ensemble des sujets recevant TIV

Tableau 3. Etude INFQ3002 : Rapports MGTQIV/MGTTIV à J28 ou J57 post-vaccination contre la souche additionnelle (analyse secondaire de supériorité, population FA)

Souche	QIV		TIV*		QIV/TIV*	
	N	MGT	N	MGT	Ratio MGT ajusté (IC95%)	p
B - Victoria	396	306,7	389	104,5	2,9 (2,36; 3,64)	< 0,0001
B -Yamagata	396	280,8	399	38,3	7,3 (5,83; 9,03)	< 0,0001

MGT : moyennes géométriques des titres en anticorps anti hémagglutinine

N : nombre de sujets par groupe, population FA

IC : intervalle de confiance

* Selon la souche évaluée, cette colonne fait référence soit aux sujets recevant TIV(Vic), soit aux sujets recevant TIV(Yam), soit à l'ensemble des sujets recevant TIV

Les taux de séroconversion obtenus 28 jours (pour les sujets antérieurement vaccinés) ou 57 jours (pour les sujets non antérieurement vaccinés) après la vaccination ont été supérieurs aux seuils fixés par l'EMA (Tableau 4).

Tableau 4. Etude INFQ3002 : Taux de séroconversion* selon les titres IAH (critère secondaire, population FA)

Souche	QIV	
	N	n (%)
A (H1N1)	396	238 (60,1)
A (H3N2)	396	319 (80,6)
B - Victoria	396	303 (76,5)
B - Yamagata	396	314 (79,3)

n : nombre de sujets séroconvertis

* Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination < 1 :10, pourcentage de sujets dont le titre post-vaccination est ≥ 1 : 40. Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination ≥ 1 :10, pourcentage de sujets dont le titre en anticorps a été multiplié par 4.

1.2 Tolérance

1.2.1 Données cliniques

Chez les enfants âgés de 3 à 17 ans, le profil de tolérance d'INFLUVAC TETRA repose essentiellement sur les données issues de l'étude clinique INFQ3002.

Une réaction locale a été rapportée chez 63% des sujets vaccinés avec INFLUVAC TETRA et 58% des sujets vaccinés par un vaccin TIV. Une proportion similaire de réaction systémique a été observée dans les différents groupes (38%). La majorité de ces événements indésirables était de courte durée (1 à 2 jours). La réaction systémique la plus fréquemment rapportée a été la fatigue, (24% dans le groupe INFLUVAC TETRA et 22% dans les groupes TIV) et des céphalées (24% et de 21% dans les groupes TIV).

Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié à la vaccination. Aucun cas de réaction anaphylactique ou de syndrome de Guillain-Barré n'a été rapporté.

La tolérance d'INFLUVAC TETRA n'a pas été évaluée dans les populations à risque telles que les sujets asthmatiques ou immunodéprimés.

1.2.2 Données complémentaires

► RCP :

Certains effets indésirables potentiels, communs aux vaccins grippaux saisonniers inactivés, sont signalés dans le RCP (rapportés avec INFLUVAC ou INFLUVAC TETRA) :

- Affections du système immunitaire : réactions allergiques, conduisant à un choc dans de rares cas ;
- Affections du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré, névrite, névralgie, convulsions, encéphalomyélite ;
- Affections vasculaires : vascularites avec atteinte rénale transitoire dans de très rares cas.

► **Plan de gestion des risques (PGR) :**

Les risques importants identifiés et les potentiels importants suivis dans le cadre du PGR associé à l'AMM sont :

- Hypersensibilité,
- Convulsions non fébriles,
- Effets indésirables suivant l'immunisation, de nature auto-immune possible (syndrome de Guillain-Barré, névrite, encéphalomyélite, maladie démyélinisante, vascularite, thrombocytopénie...),
- Echec de la vaccination.

► **Pharmacovigilance (PSUR) :**

Des cas d'utilisation hors AMM chez l'enfant ont été rapportés dans le rapport périodique de sécurité (PSUR) couvrant la période du mars 2017 à mars 2018. En France, la base nationale de pharmacovigilance répertorie 13 cas d'utilisation pédiatrique d'INFLUVAC TETRA avant l'obtention de son AMM dans cette population dont 4 cas chez des enfants âgés de moins de 3 ans. Aucun effet indésirable n'a été signalé dans ces situations.

2. Conclusion

Comme chez l'adulte, les données disponibles avec le vaccin INFLUVAC TETRA en termes d'immunogénicité laissent présager que celui-ci aura une efficacité équivalente aux vaccins trivalents inactivés vis-à-vis des trois souches communes et un effet supérieur vis-à-vis de la souche B additionnelle. Le profil de tolérance évalué chez les enfants âgés de plus de 3 ans semble comparable à celui des vaccins trivalents inactivés.

Toutefois, l'impact en santé publique de l'ajout d'une seconde souche de virus influenza B n'est pas démontré dans la mesure où, d'après les données françaises, le virus B est rarement la lignée dominante. De plus, lorsque cela est le cas, cette circulation n'est pas associée à une augmentation des recours aux soins, les virus B apparaissant notamment moins impliqués que les virus A dans la genèse des formes graves. L'inadéquation entre les lignées de virus vaccinal et circulant alors que le virus B était présent de manière significative n'a été observée que pour quatre saisons des 14 dernières saisons grippales, alors que sur la même période, une inadéquation liée à une souche variante de celle contenue dans le vaccin (et non à un changement de lignée dominante) a été observée pour deux saisons. Enfin, les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence des tranches d'âge ou des catégories des personnes pour lesquelles l'impact de l'adjonction d'une souche de virus B pourrait être plus important.

Ainsi, la HAS estime que le vaccin INFLUVAC TETRA peut être utilisé selon son AMM pour les populations d'enfants âgés de 3 à 17 ans et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière, consistant à éviter les formes graves et les décès grâce à la vaccination des populations particulières suivantes (1) :

- Les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD (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, hyperréactivité bronchique ;
 - dysplasies broncho-pulmonaires ;
 - 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) ;
 - paraplégies et tétraplégies 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 ;
- déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepte les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
- maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose (4) ;
- Les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m², sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- Les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- Les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse (5) ;
- L'entourage (milieu familial, assistant maternel et tous les contacts réguliers) des nourrissons 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 de longue durée ainsi que l'entourage des personnes immuno-déprimées ;
- En milieu professionnel : professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère. Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

Cependant, la HAS regrette l'absence de données disponibles à ce jour chez l'enfant âgé de moins de 3 ans avec INFLUVAC TETRA, contrairement aux autres vaccins quadrivalents inactivés injectables, et souligne le risque de mésusage associé à cette différence.

Annexe 1. Méthode de travail

La méthode de travail a été déterminée par le bureau de la Commission technique des vaccinations (CTV). Elle a reposé sur l'analyse des données d'immunogénicité et de tolérance du vaccin INFLUVAC TETRA soumises par le laboratoire MYLAN MEDICAL SAS.

Le présent document, a fait l'objet d'un examen par la CTV le 10 juillet 2019 et d'une validation par le Collège de la HAS le 17 juillet 2019.

Lors de l'examen par la CTV, le rapporteur a été le Pr Daniel FLORET, vice-président de la CTV.

Lors de l'examen par le Collège de la HAS, le rapporteur a été le Pr Elisabeth BOUVET, présidente de la CTV.

Annexe 2. Liste des tableaux

Tableau 1. Etude INFQ3002 : Effectifs et répartition.....	8
Tableau 2. Etude INFQ3002 : Rapports MGTQIV/MGTTIV à J28 ou J57 post-vaccination chez les sujets âgés de 3 à 17 ans (analyse principale de non-infériorité - population PP)	9
Tableau 3. Etude INFQ3002 : Rapports MGTQIV/MGTTIV à J28 ou J57 post-vaccination contre la souche additionnelle (analyse secondaire de supériorité, population FA)	9
Tableau 4. Etude INFQ3002 : Taux de séroconversion* selon les titres IAH (critère secondaire, population FA)	10

Références

1. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf consulté le 11/07/2019.
2. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. CPMP/BWP/214/96. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). 12 mars 1997.
3. EMA. Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module. EMA/CHMP/VWP/457259/2014.
4. Avis du HCSP du 22 février 2013 relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes atteintes d'une hépatopathie chronique avec ou sans cirrhose. Disponible en ligne : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=319> consulté le 25/09/2017.
5. Avis du HCSP du 16 février 2012 relatif à l'actualisation de la vaccination contre la grippe saisonnière dans certaines populations (femmes enceintes et personnes obèses). Disponible en ligne : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=260> consulté le 25/09/2017.

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr