

Place du **vaccin grippal**  
**Optaflu®**  
dans la **stratégie**  
**de lutte contre**  
**la grippe**  
**saisonnnière**

Collection  
*Avis et Rapports*



**COMMISSION SPECIALISEE MALADIES TRANSMISSIBLES**

**COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS**

**Place du vaccin grippal Optaflu® dans  
la stratégie de lutte contre la grippe saisonnière**

**Rapport du groupe de travail**

**1<sup>er</sup> février 2013**



## SOMMAIRE

<b>GROUPE DE TRAVAIL</b>	<b>4</b>
<b>1 – Introduction</b>	<b>5</b>
2 - Présentation du vaccin	5
3 - Evaluation du vaccin	5
3.1 - Design des études cliniques	6
3.2 - Immunogénicité du vaccin Optaflu®	7
3.3 - Efficacité clinique	9
3.4 - Persistance des anticorps post-vaccinaux	11
3.5 - Profil de sécurité d'emploi	12
<b>4 - Problématique de l'allergie à l'œuf</b>	<b>13</b>
4.1 – Préambule	13
4.2 - Données concernant l'incidence des chocs anaphylactiques liés à une allergie aux protéines de l'œuf chez des personnes vaccinées contre la grippe et non connues jusque là comme allergiques à ces protéines	13
4.3 - Point sur les données disponibles concernant les allergies aux protéines de l'œuf en rapport avec un vaccin grippal	13
<b>5 - Synthèse</b>	<b>16</b>
<b>GLOSSAIRE</b>	<b>17</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>18</b>

## **GROUPE DE TRAVAIL**

### **Composition**

Isabelle BONMARIN, InVS

Christian CHIDIAC, HCSP-CSMT

Emmanuel DEBOST, HCSP-CSMT

Daniel FLORET, HCSP-CTV, président du CTV

Alexis JACQUET, ANSM

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Charles-Edouard LUYT, Hôpital Pitié-Salpêtrière

Isabelle MORER, ANSM

Elisabeth NICAND, HCSP-CTV

Henri PARTOUCHE, HCSP-CTV

Hélène PEIGUE-LAFEUILLE, HCSP-CSMT, présidente du groupe de travail

Christian PERRONNE, HCSP-CSMT, président de la CSMT

Sylvie VAN DER WERF, CNR Virus Influenzae

### **Déclarations publiques d'intérêt**

Pas de lien d'intérêt déclaré sur ce thème au Haut Conseil de la santé publique (HCSP).

## 1 - Introduction

Le vaccin grippal produit sur culture cellulaire Optaflu® a obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 01/07/2007 chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Il n'avait été commercialisé qu'à petite échelle en Allemagne au cours d'une seule saison grippale en 2007-2008.

Ce vaccin vient d'être commercialisé aux Etats-Unis en novembre 2012 sous le nom de Flucevax® chez les adultes âgés de 18 ans au moins. Il n'existe actuellement pas d'AMM chez l'enfant, en l'absence d'études pédiatriques et de demande exprimée par la firme pharmaceutique. En raison d'une prochaine commercialisation de ce vaccin en Europe, le Haut Conseil de la santé publique s'est autosaisi afin de définir la place de ce vaccin dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière.

## 2 - Présentation du vaccin

Le vaccin Optaflu® est un vaccin trivalent inactivé à antigènes de surface contenant les trois souches vaccinales saisonnières A(H1N1), A(H3N2) et B sélectionnées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'originalité de ce vaccin est son mode de production sur lignées cellulaires MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney Cells*).

Les avantages du mode de fabrication de ce vaccin sur lignées cellulaires MDCK sont :

- la capacité de production : la firme pharmaceutique (Novartis) s'affranchit d'un éventuel problème de disponibilité d'œufs embryonnés de poule ;
- la composition de ce vaccin : elle ne présente pas de résidus d'ovalbumine, pouvant générer des accidents anaphylactiques chez les personnes allergiques aux protéines de l'œuf, ni d'antibiotiques (habituellement aminosides), alors que ces composants sont présents à titre de traces dans le produit final dans le cas des vaccins grippaux préparés sur œufs embryonnés.

## 3 - Evaluation du vaccin

L'immunogénicité et la tolérance du vaccin Optaflu® contenant 15 µg d'hémagglutinine A H1N1, A (H3N2), et B ont été évaluées dans cinq études réalisées dans l'hémisphère Nord et une dans l'hémisphère Sud par rapport à celles d'un vaccin inactivé à antigènes de surface trivalent préparé sur œufs embryonnés de poules : Agrippal®, commercialisé également par la firme Novartis.

De plus l'immunogénicité et la tolérance du vaccin Optaflu® ont été évaluées dans une étude clinique réalisée aux USA par rapport à un autre vaccin à antigènes de surface trivalent préparé sur œufs embryonnés de poules commercialisé aux USA par Novartis : Fluvirine®

Le titrage des anticorps a été effectué par IHA (inhibition de l'hémagglutination) et hémolyse radiale et la réponse vaccinale a été évaluée à partir des critères CHMP (« Committee for Human Medical Products ») utilisés pour l'évaluation des vaccins grippaux trivalents inactivés annuels :

Tableau 1 – Critères CHMP pour évaluation des vaccins grippaux par technique d’IHA, en fonction de l’âge des sujets vaccinés

	18-60 years	>60 years
Mean increase in GMT**	>2.5	>2
Seroconversion or significant increase	>40%	>30%
Protected post- vaccination	>70%	>60%

Par technique IHA, la séroconversion est définie par l’obtention en post vaccination d’un titre d’AC  $\geq 40$  chez ceux dont le taux d’AC en pré vaccination était  $< 10$  et ou par une augmentation d’un facteur 4 du titre des AC entre les titres pré et post vaccinaux.

Par technique d’hémolyse radiale, la séroconversion est définie par l’absence d’hémolyse avant vaccination et une hémolyse  $\geq 25 \text{ mm}^2$  et une augmentation significative d’au moins 50 % de la taille de l’hémolyse.

### 3.1 - Schéma des études cliniques, caractéristiques démographiques et cliniques

Tableau 2 - Design des principales études

Study	Design*	Numbers				Mean age				Vaccination history (%)			
		Immuno- genicity@		Safety		Adults (18-60)		Elderly ( $\geq 61$ yrs)		Adults (18-60)		Elderly ( $\geq 61$ yrs)	
		FCC	Con.#	FCC	Con.	FCC	Con.	FCC	Con.	FCC	Con.	FCC	Con.
V58P1	OB,R,C	119	120	120	120	37.0	35.1	65.4	64.1	23	23	40	62
V58P2	OB,R,C	110	113	110	113	47.2	46.7	68.9	70.5	82	72	94	96
V58P4	OB,R,C	1322	1318	1330	1324	38.7	38.3	69.1	68.0	38	42	59	59
V58P4E1	OB,R,C	242	241	1104	1131	42.0	39.0	69.0	69.2	100	100	100	100
V58P9	OB,R,C	1017	168	1028	171	32.6	32.6	-	-	23	26	-	-
<b>total</b>		<b>2810</b>	<b>1960</b>	<b>3692</b>	<b>2859</b>								
V58P5	OB,R,C	307	303	309	304	33.8	34.2	-	-	19	19	-	-

OB, simple aveugle, R : randomisé, C ; contrôlé

FCC : Optaflu®, CON : vaccin control (Arippal® pour les cinq premières études, Fluvirine® pour l’étude V58P5)



### 3.2 - Immunogénicité du vaccin Optaflu® [1]

Tableau 3 -. Immunogénicité du vaccin Optaflu® par le rapport de moyennes géométriques des titres pré/post vaccinaux, par technique IHA, vis-à-vis de chacun des antigènes grippaux A(H1N1), A(H3N2,) B

GEOMETRIC MEAN RATIO post-vaccination						
	H3N2		H1N1		B	
<b>ADULTS</b>						
	FCC	Control	FCC	Control	FCC	control
V58P1	11 (7.5-16)	8.6(6-13)	27 (18-38)	20 (14-29)	7.2(5.4-9.5)	6.5(4.9-8.5)
V58P2	3.1(2.3-4.2)	<b>2.2(1.6-3.0)</b>	<b>2.3(1.6-3.3)</b>	4.2(2.9-6.0)	<i>3.1(2.4-4.0)</i>	3.2(2.5-4.1)
V58P4	4.9(4.4-5.3)	5.5(5.0-6.1)	7.6(6.9-8.5)	7.1(6.4-7.9)	10(9.1-11)	8.8(8.0-9.6)
V58P4E2	7.1(5.9-8.4)	3.8(3.2-4.5)	<b>2.0(1.8-2.3)</b>	<b>1.9(1.7-2.2)</b>	<b>2.3(2.0-2.7)</b>	<b>1.9(1.7-2.3)</b>
V58P9	9.5(8.8-10)	11(9.4-13.0)	13(12-14)	12(10-15)	7.1(6.6-7.6)	5.9(5.0-7.0)
<b>ELDERLY</b>						
	FCC	Control	FCC	Control	FCC	Control
V58P1	8.0(5.5-12)	5.2(3.6-7.6)	7.9(5.5-11)	6.4(4.5-9.1)	4.8(3.4-6.7)	4.9(3.5-7.0)
V58P2	<i>2.5(1.9-3.3)</i>	<b>1.7(1.3-2.2)</b>	<b>1.9(1.5-2.4)</b>	<b>1.7(1.4-2.2)</b>	3.1(2.3-4.0)	3.0(2.3-3.9)
V58P4	5.9(5.4-6.5)	6.5(5.9-7.2)	4.6(4.2-5.1)	4.6(4.2-5.1)	9.6(8.8-11)	7.8(7.1-8.6)
V58P4E2	8,2(6.9-9.9)	5.6(4.7-6.7)	<i>2.1(1.8-2.4)</i>	<i>2.1(1.8-2.4)</i>	2.3(2-2.6)	<i>2.2(1.9-2.5)</i>

FCC : Optaflu®, CON : vaccin control (Agrippal®.)

Les résultats en gras et en italique indiquent des valeurs inférieures aux critères retenus par le CHMP.

Tableau 4 - Taux de séroconversion d'Optaflu® par technique IHA, vis-à-vis de chacun des antigènes grippaux A(H1N1), A(H3N2), B, par rapport à des vaccins contrôles

SEROCONVERSION / SIGNIFICANT INCREASE post-vaccination (%)						
	H3N2		H1N1		B	
<b>ADULTS</b>						
	FCC	Control	FCC	Control	FCC	Control
V58P1	75 (62-85)	73 (60-83)	90 (79-96)	87(76-94)	68(55-80)	66(53-78)
V58P2	<b>30(19-44)</b>	<b>23(13-36)</b>	<b>21(12-34)</b>	<i>40(28-54)</i>	<b>36(23-50)</b>	<b>28(17-42)</b>
V58P4	58(54-62)	62(58-66)	63(59-67)	64(60-67)	78(75-81)	73(70-77)
V58P4E2	69(60-77)	56(47-65)	<b>18(11-25)</b>	<b>24(13-29)</b>	<b>24 (17-33)</b>	<b>21(14-29)</b>
V58P9	79(76-81)	82(78-86)	80 (77-82)	81(76-85)	71(68-74)	71(66-76)
<b>ELDERLY</b>						
	FCC	Control	FCC	Control	FCC	Control
V58P1	68(54-79)	52(38-65)	58(44-70)	52(38-65)	46(33-59)	53(40-67)
V58P2	<b>20(11-34)</b>	<b>9(3-20)</b>	<b>17(8-29)</b>	<b>13(5-24)</b>	<b>35(23-49)</b>	<b>19(22-48)</b>
V58P4	65(61-68)	62(59-66)	48(44-52)	47(44-51)	76(72-79)	67(64-71)
V58P4E2	79(70-86)	72(63-90)	<b>23(16-31)</b>	<b>22(15-31)</b>	<b>26(19-35)</b>	<b>21(11-32)</b>

FCC : Optaflu®, CON : vaccin control (Agrippal®.)

Tableau 5 - Taux de séroprotection en prévacination (technique par IHA) vis-à-vis de chacun des antigènes grippaux A(H1N1), A(H3N2), B du vaccin Optaflu® par rapport à des vaccins contrôles

SEROPROTECTION prévacination (%)						
	H3N2		H1N1		B	
<b>ADULTS</b>						
	Optaflu	Control	Optaflu	Control	Optaflu	Control
V58P1	32 (20-45)	32 (21-45)	15 (7-27)	11 (5-22)	12 (5-23)	10 (4-20)
V58P2	66(52-78)	72(58-83)	54(40-67)	47(34-61)	7(2-17)	2(0-9)
V58P4	61(57-64)	60(56-64)	25(22-28)	25(22-29)	9(7-11)	10(8-13)
V58P4E1	19(13-27)	16(10-24)	66(57-74)	57(48-66)	47(38-56)	44(35-53)
V58P9	18(15-20)	18(12-25)	26(23-29)	30(23-37)	16(14-19)	17(12-24)
<b>ELDERLY</b>						
	Optaflu	Control	Optaflu	Control	Optaflu	Control
V58P1	34(22-47)	40(27-53)	15(7-27)	28(17-41)	12(5-23)	22(13-35)
V58P2	69(54-80)	73(60-84)	65(51-77)	55(41-69)	4(0-13)	7(2-17)
V58P4	64(60-67)	57(53-61)	23(20-26)	22(19-25)	13(10-15)	11(9-14)
V58P4E1	25(17-33)	26(19-35)	48(38-57)	41(32-50)	51(42-60)	44(35-54)
V58P9	-	-	-	-	-	-

FCC : Optaflu®, CON : vaccin control (Agrippal®),

Tableau 6 - Taux de séroprotection d'Optaflu® en post-vaccination (technique IHA) vis-à-vis de chacun des antigènes grippaux A(H1N1), A(H3N2), B, par rapport à des vaccins contrôles

SEROPROTECTION post-vaccination (%)						
	H3N2		H1N1		B	
<b>ADULTS</b>						
	FCC	Control	FCC	Control	FCC	Control
V58P1	90 (79-96)	87 (76-94)	97(88-100)	94(84-98)	80(68-89)	73(60-83)
V58P2	91(80-97)	91(81-97)	80(68-90)	86(74-94)	48(35-62)	40(28-54)
V58P4	98(97-99)	98(97-99)	86(83-88)	86(83-89)	83(80-86)	82(79-85)
V58P4E2	83(75-89)	76(68-84)	92(85-96)	84(76-90)	79(71-86)	78(70-85)
V58P9	89(87-91)	93(88-96)	93(91-94)	93(89-97)	83(81-85)	79(72-85)
<b>ELDERLY</b>						
	FCC	Control	FCC	Control	FCC	Control
V58P1	80(67-89)	88(77-95)	73(60-84)	83(71-91)	63(49-75)	79(67-89)
V58P2	87(75-95)	91(80-97)	85(73-93)	79(66-88)	44(31-59)	46(33-60)
V58P4	97(96-98)	98(96-99)	76(72-79)	74(71-78)	84(81-87)	79(76-82)
V58P4E2	89(82-94)	86(79-92)	78(69-85)	70(62-78)	83(75-89)	80(71-86)

FCC : Optaflu®, CON : vaccin control (Agrippal®),

Dans l'étude V58P5, les critères du CHMP ont été satisfaits pour les trois critères pour les deux vaccins.

**Au total**, le vaccin Optaflu® satisfait chacun des critères CHMP pour les sujets âgés de 18 à 59 ans révolus et les sujets âgés de 60 ans et plus, à l'exception de l'étude V58P2 vis-à-vis de la valence grippale B. Toutefois, il faut noter que lors d'évaluation de vaccins grippaux antérieurs, il est clairement établi que la technique de titrage des AC par IHA pour les virus grippaux B est moins sensible que pour les virus grippaux de type A.

Chez les patients présentant des affections chroniques, à risque de complications graves au cours de la grippe (affections cardiovasculaires, pulmonaires, diabète), les données d'immunogénicité pour le vaccin Optaflu®, sont comparables à celles des vaccins contrôles.

Par ailleurs, les antécédents de vaccination grippale antérieure, un titre élevé d'AC anti IHA avant vaccination modulent la réponse post vaccinale, et ceci quel que soit le vaccin grippal, préparé sur œufs embryonnés de poules ou produit sur culture cellulaire MDCK.

Le vaccin Optaflu® est comparable en termes d'immunogénicité aux vaccins contrôles, quelle que soit la population adulte vaccinée.

### **3.3 - Efficacité clinique**

Elle a été déterminée au cours de la saison grippale 2007-2008, par la conduite d'une étude multicentrique aux USA, en Pologne et en Finlande, étude randomisée incluant 11 299 sujets âgés de 18 à 49 ans ayant reçu soit Optaflu®, soit un vaccin préparé sur œufs embryonnés, soit un placebo (étude V58P13) [2]. Les critères d'efficacité étaient le nombre de cas de grippe confirmés par le diagnostic virologique avec typage de la souche, et de syndromes grippaux (Tableau 7).

Quand les souches circulantes A(H1N1), A(H3N2) et B sont apparentées aux souches vaccinales, l'efficacité clinique d'Optaflu® par rapport au placebo est de 83,8 %. Au cours de cette même étude, l'efficacité du vaccin inactivé trivalent préparé sur œuf embryonné par rapport au placebo est de 78,4 % mais il n'existe pas de comparaison de l'efficacité entre les deux vaccins. La majorité des cas était due à la souche A(H1N1). En considérant tous les cas de grippe (liés à l'ensemble souches apparentées et souches distantes des souches vaccinales), l'efficacité clinique comparée au placebo est de 69,5 % dans les groupes Optaflu® et de 63 % dans le groupe vaccin trivalent inactivé.

Tableau 7 - Etude d'efficacité clinique du vaccin Optaflu® par comparaison avec un vaccin grippal trivalent préparé sur œuf embryonné et un placebo, vis-à-vis de cas de grippe confirmée et de syndromes grippaux

**Table 2. Vaccine Efficacy (VE) against Culture-Confirmed Influenza Caused by Vaccine-Like, Non-Vaccine-Like, and All Circulating Strains**

Strain	Proportion (%) of participants with influenza			VE, % (97.5% CI lower limit) <sup>a</sup>		<i>P</i> <sup>b</sup>	
	CCIV	TIV	Placebo	CCIV vs placebo	TIV vs placebo	CCIV vs placebo	TIV vs placebo
<b>All circulating strains<sup>c</sup></b>							
Overall	42/3776 (1.11)	49/3638 (1.35)	140/3843 (3.64)	69.5 (55.0)	63.0 (46.7)	<.001	.003
A/H1N1	6/3776 (0.16)	10/3638 (0.27)	57/3843 (1.48)	89.3 (73.0)	81.5 (60.9)	<.001	<.001
A/H3N2	6/3776 (0.16)	12/3638 (0.33)	25/3843 (0.65)	75.6 (35.1)	49.3 (-9.0)	.040	.53
B	30/3776 (0.79)	27/3638 (0.74)	61/3843 (1.59)	49.9 (18.2)	53.2 (22.2)	.37	.26
<b>Vaccine-like strains</b>							
Overall	7/3776 (0.19)	9/3638 (0.25)	44/3843 (0.011)	83.8 (61.0)	78.4 (52.1)	<.001	.004
A/H1N1	5/3776 (0.13)	8/3638 (0.22)	43/3843 (0.011)	88.2 (67.4)	80.3 (54.7)	<.001	.002
A/H3N2	2/3776 (0.05)	1/3638 (0.03)	0/3843 (0)	Not evaluable <sup>d</sup>	Not evaluable <sup>a</sup>	.999	.992
B	0/3776 (0)	0/3638 (0)	1/3843 (0.03)	100.0	100.0	.394	.400
<b>Non-vaccine-like strains</b>							
Overall	30/3776 (0.79)	29/3638 (0.80)	74/3843 (1.93)	58.7 (33.5)	58.6 (32.9)	.078	.085
A/H1N1	1/3776 (0.03)	0/3638 (0)	8/3843 (0.21)	87.3 (4.6)	100.0 (33.9)	.104	.033
A/H3N2	0/3776 (0)	2/3638 (0.05)	8/3843 (0.21)	100.0 (36.3)	73.6 (-30.1)	.030	.265
B	29/3776 (0.0077)	27/3638 (0.0074)	59/3843 (0.0154)	50.0 (17.5)	51.7 (19.4)	.376	.319

**NOTE.** CCIV, cell culture-derived influenza vaccine; CI, confidence interval; NE, not evaluable; TIV, egg-derived trivalent inactivated vaccine.

<sup>a</sup> VE = (1 - relative risk) × 100. Simultaneous 1-sided 97.5% CIs for the VE of each vaccine relative to placebo were based on Sidak-corrected score CIs for the 2 relative risks.

<sup>b</sup> Adjusted *P* values from the score statistic with Sidak correction testing the null hypothesis that the VE of each vaccine relative to placebo ≤40% against the alternative hypothesis that the VE >40%. If the adjusted *P* < .025, then VE is significantly larger than 40%. This test procedure strongly controls the family-wise error rate at 2.5%.

<sup>c</sup> Five influenza cases in the CCIV group, 11 in the TIV group, and 22 in the placebo group were included in this category because influenza was confirmed by culture or polymerase chain reaction but the virus strain could not be characterized.

<sup>d</sup> The VE against A/H3N2 was <0% (ie, not evaluable); 2 cases of A/H3N2 influenza occurred in the CCIV group and 1 in the TIV group, but none were reported in the placebo group.

L'étude d'immunogénicité conduite chez 978 sujets au cours de cette étude multicentrique, montre que les moyennes géométriques des titres d'anticorps vis-à-vis des sous types viraux A(H1N1), A(H3N2), sont supérieures dans le groupe Optaflu® par comparaison avec les valeurs du groupe « vaccin grippal trivalent préparé sur œuf embryonné ». L'augmentation de la MGT après vaccination vis-à-vis du sous type B est plus faible que celle observée vis-à-vis des sous type A(H1N1) et A(H3N2) (titrage par IHA). Cependant son impact clinique reste à déterminer (Tableau 8).

Tableau 8 - Immunogénicité des patients dans les groupes « Optaflu® », « vaccin grippal trivalent préparé sur œuf embryonné » et « placebo »

**Table 3. Pre vaccination and Postvaccination Seroprotection, Seroconversion, Geometric Mean Titer (GMT), and Geometric Mean Ratio (GMR) for the Cell Culture-Derived Influenza Vaccine (CCIV), Egg-Derived Trivalent Inactivated Vaccine (TIV), and Placebo Groups**

Variable	CCIV (n = 228)			TIV (n = 695)			Placebo (n = 55)		
	A/H1N1	A/H3N2	B	A/H1N1	A/H3N2	B	A/H1N1	A/H3N2	B
Pre vaccination (day 1)									
Seroprotection, % (95% CI)	48 (42-55)	63 (57-69)	25 (20-31)	53 (49-57)	58 (54-61)	23 (20-27)	60 (46-73)	71 (57-82)	22 (12-35)
GMT (95% CI)	34 (27-42)	48 (39-58)	14 (12-16)	35 (31-40)	41 (37-46)	13 (12-14)	37 (24-57)	56 (37-83)	12 (8.89-16)
Postvaccination (day 22)									
Seroprotection, % (95% CI)	99 (97-100)	99 (98-100)	78 (72-83)	98 (97-99)	99 (98-100)	92 (90-94)	60 (46-73)	65 (51-78)	22 (12-35)
Seroconversion, % (95% CI)	78 (72-83)	59 (53-66)	51 (45-58)	75 (71-78)	68 (64-71)	68 (65-72)	0 (0-6)	0 (0-6)	0 (0-6)
GMT (95% CI)	566 (483-663)	332 (289-383)	72 (63-84)	499 (455-546)	357 (330-387)	120 (111-131)	36 (26-50)	53 (40-71)	12 (8.81-16)
GMR (95% CI)	17 (13-21)	6.94 (5.68-8.46)	5.2 (4.31-6.28)	14 (12-16)	8.68 (7.74-9.73)	9.41 (8.45-10)	0.99 (0.82-1.56)	0.96 (0.64-1.44)	0.99 (0.68-1.46)

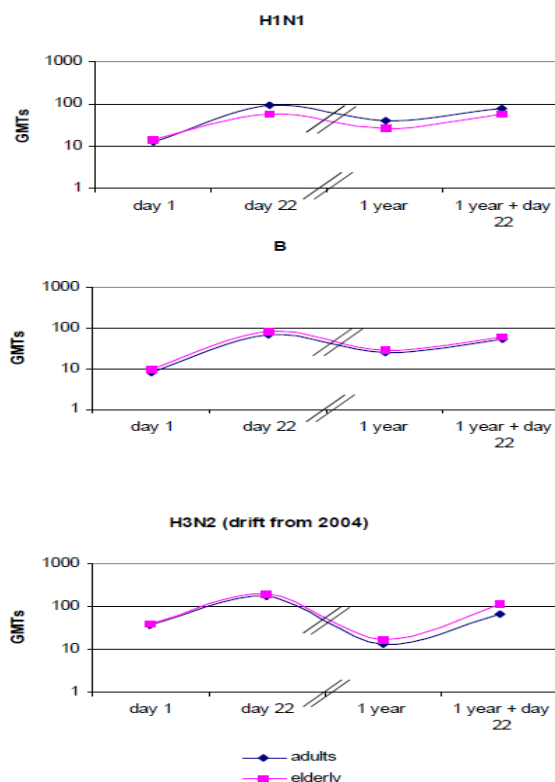
**NOTE.** CI, confidence interval. Center for Biologics Evaluation and Research criteria for seroprotection (the lower limit of the 2-sided 95% CI for the percentage of seroprotected individuals  $\geq 70\%$ ) and seroconversion (the lower limit of the 2-sided 95% CI for the percentage of seroconverted individuals  $\geq 40\%$ ) rates for each strain for adults aged 18-64 years were used in assessing immunogenicity. Seroprotection was defined as an hemagglutination inhibition (HI) titer  $\geq 40$ . Seroconversion rate was defined as seroconversion in negative prevaccination serum [HI titer  $< 10$ ] and postvaccination HI titer  $\geq 40$  or significant increase ( $\geq 4$ -fold increase from nonnegative [ $\geq 10$ ] prevaccination HI titer).

### 3.4 - Persistance des anticorps post-vaccinaux

Au bout de six mois après vaccination par Optaflu®, les anticorps grippaux post-vaccinaux persistent avec des valeurs satisfaisant les critères CHMP pour 70 % des sujets (Tableau 9).

Au bout de 1 an, la moitié des sujets présentent des titres d'IHA  $\geq 40$ .

Tableau 9 - Persistance des AC grippaux post vaccinaux avec Optaflu® au bout de 1 an chez les adultes de 18 à 59 ans révolus (étude V58P9, moyenne d'âge 32,6 ans).



### 3.5 - Profil de sécurité d'emploi

La tolérance a été évaluée lors de six essais cliniques randomisés contrôlés. Au total, 3 439 doses uniques d'Optaflu® ont été administrées chez 2 366 adultes âgés de 18 à 60 ans et 1 073 personnes âgées de 61 ans ou plus. La tolérance et la réactogénicité ont été évaluées chez tous les sujets pendant les trois premières semaines suivant la vaccination et les événements indésirables graves (EIG) ont été recueillis au cours d'un suivi de six mois pour environ 3100 sujets vaccinés.

Il n'a pas été observé de différence entre le vaccin Optaflu® et les vaccins contrôles concernant des réactions locales et systémiques, à l'exception de douleur au point d'injection plus fréquente avec le vaccin Optaflu®.

Tableau 10 - Indicateurs de réactogénicité entre le vaccin Optaflu® et des vaccins contrôles  
Une valeur égale à 1 indique l'absence de différence.

**Table: Indicators of Reactogenicity**

Indicator	Weighted risk ratio (95% CI)			
	Adults		Elderly	
Injection site pain	1.28	(1.11, 1.47)	1.42	(1.09, 1.84)
Ecchymosis	0.96	(0.69, 1.32)	0.91	(0.63, 1.31)
Erythema	0.93	(0.79, 1.09)	1.04	(0.82, 1.30)
Induration	0.93	(0.75, 1.16)	1.15	(0.83, 1.60)
Swelling	0.91	(0.68, 1.22)	1.02	(0.68, 1.53)
Chills	0.99	(0.70, 1.40)	1.08	(0.71, 1.64)
Malaise	1.01	(0.82, 1.23)	1.04	(0.82, 1.31)
Myalgia	0.92	(0.71, 1.19)	1.06	(0.78, 1.43)
Arthralgia	1.19	(0.84, 1.70)	1.05	(0.76, 1.44)
Headache	1.11	(0.92, 1.33)	1.01	(0.80, 1.29)
Sweating	1.08	(0.77, 1.52)	1.07	(0.79, 1.46)
Fatigue	1.02	(0.84, 1.25)	1.01	(0.81, 1.27)
Fever	0.52	(0.23, 1.17)	0.90	(0.35, 2.35)

Les effets indésirables graves, soit 3 décès (un dans le groupe vacciné avec le vaccin Optaflu®, les deux autres dans le groupe du vaccin contrôle) au cours de l'étude V58P4, ont été rapportés chez des sujets âgés de plus de 60 ans dans un délai de trois semaines après la vaccination, sans lien avec l'acte vaccinal. Il s'agit d'un décès par intoxication au monoxyde de carbone, un décès par cancer pulmonaire, un décès dans les suites d'un accident vasculaire cérébral.



## Références

- [1] Rapport public d'évaluation (EPAR-EMA).  
Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000758/WC500046954.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000758/WC500046954.pdf) (consulté le 11/01/2013).
- [2] Frey S, *et al.* Clinical efficacy of cell culture-derived and egg-derived inactivated subunit influenza vaccines in healthy adults. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 997-1004.

## 4 - Problématique de l'allergie à l'œuf

### 4.1 - Préambule

L'allergie à l'œuf est l'une des principales causes d'allergie alimentaire chez l'enfant, où elle affecte, selon les études en population générale, 1,5 % à 3,2 % de la population pédiatrique aux USA. Elle disparaît dans la plupart des cas à la fin de l'enfance (dans 66 % des cas après 5 ans et dans 77 % des cas après 7 ans) [1]. En France, le Réseau Allergo Vigilance observe une augmentation du nombre de cas sévères d'anaphylaxie alimentaire depuis plusieurs années (152 cas en 2011 en France et en Belgique dont 78 enfants et 74 adultes). Parmi les allergènes responsables, l'œuf ne représente que 5,1 % des cas, loin derrière les fruits à coque (16,9 %) et l'arachide (15,4 %) [2]. Par ailleurs, l'allergie ou la sensibilisation à l'œuf est l'un des facteurs prédictifs les plus solides d'allergie respiratoire chez l'enfant ou d'asthme chez l'adulte [1].

### 4.2 - Données concernant l'incidence des chocs anaphylactiques liés à une allergie aux protéines de l'œuf chez des personnes vaccinées contre la grippe et non connues jusque là comme allergiques à ces protéines

Selon les données d'observation, le risque global d'anaphylaxie attribuable aux vaccins grippaux contenant des traces d'ovalbumine de l'œuf est infime. Aux États Unis, quatre cas d'anaphylaxie ont été déclarés par le « Vaccine Adverse Event Reporting System » mais aucun cas n'était lié à une allergie aux œufs parmi les 747 millions de vaccins grippaux administrés aux adultes entre 1990 et 2005 [3]. Parmi les 7,7 millions de vaccinations effectuées au sein de quatre organismes de santé entre 1991 et 1997 aux États-Unis, le risque d'anaphylaxie s'élevait à 0,65 par million de vaccins administrés. Aucun des cinq cas d'anaphylaxie n'était lié au vaccin grippal [4] (niveau de preuve scientifique 4). La seule étude disponible avec groupe contrôle, évaluant le risque de survenue de chocs anaphylactiques immédiatement après ou dans les deux jours suivant la vaccination antigrippale d'enfants et d'adultes ne montre pas d'association significative [5] (niveau de preuve scientifique 2).

### 4.3 - Point sur les données disponibles concernant les allergies aux protéines de l'œuf en rapport avec un vaccin grippal

Selon l'étude pivot de James JM *et al.*, l'administration fractionnée de vaccin grippal chez les patients allergiques à l'œuf (10 % de la dose, puis 90 % 30 mn plus tard) ne provoque aucune réaction allergique. Dans cette étude les concentrations d'ovalbumine dans les vaccins grippaux testés étaient inférieures à 1,2 µg/ml [6].

Les données des études récentes ont montré que :

- la plupart des vaccins grippaux trivalents inactivés fabriqués sur œuf contiennent des traces infimes d'ovalbumine, très inférieures au seuil de 1,2 µg/ml [7-9] ;
- les données rétrospectives et prospectives ont montré que le vaccin grippal trivalent inactivé peut être administré sans fractionner les doses et sans faire de test cutané préalable (pour lequel il existe des faux positifs), chez les patients allergiques à l'œuf [10,11] ;
- l'administration du vaccin grippal trivalent inactivé chez 56 enfants ayant une anaphylaxie induite par l'œuf a entraîné trois réactions locales sur 119 vaccinations (2 patients) et aucune réaction systémique. Le test épicutané n'était pas prédictif de la réaction locale au vaccin [12] ;
- un essai contrôlé multicentrique suivi d'une étude rétrospective chez 112 enfants ayant une allergie sévère à l'ovalbumine de l'œuf (incluant l'anaphylaxie) a montré que l'administration non fractionnée du vaccin grippal n'entraînait aucune réaction allergique modérée ou sévère [14].

Ces données récentes assez rassurantes sont, pour certaines, postérieures aux recommandations de l' « Advisory Committee on Immunization Practices » (ACIP, USA), concernant la vaccination antigrippale des patients allergiques à l'œuf. Pour la saison 2012-2013, l'ACIP recommandait que le vaccin grippal soit administré par un professionnel habitué à prendre en charge les manifestations allergiques. Il préconisait, en cas d'allergie à l'œuf se manifestant par de l'urticaire, d'observer 30 minutes de surveillance après une vaccination à la dose habituelle. En cas d'allergie à l'œuf se manifestant par des réactions plus sévères (angio-œdème, détresse respiratoire, étourdissement, vomissements récurrents et toutes manifestations ayant nécessité l'administration d'épinéphrine ou une intervention médicale urgente), il recommandait de confier le patient à un spécialiste en allergologie pour évaluer son risque de réaction allergique au vaccin [14].

Toutefois :

- le comité de l'Académie de médecine américaine a retenu une association temporelle forte entre la survenue de réactions anaphylactiques et une vaccination grippale. Bien que le niveau de preuve soit faible, 22 cas ont été rapportés à partir de 9 publications recensant les cas de 1990 à 2006, et exploitables sur le plan méthodologique [15] ;
- ces réactions anaphylactiques associées à la production d'IgE vis-à-vis de constituants de l'œuf étaient survenues chez des sujets connus pour être allergiques aux œufs ;
- cependant, depuis la description des cas les plus anciens pris en compte par l'Académie de médecine américaine, les procédés de fabrication des vaccins grippaux sur œufs embryonnés ont été modifiés avec une réduction significative du contenu en dérivés de protéines de l'œuf.

Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des vaccins grippaux stipule que les vaccins grippaux produits sur œuf actuellement à disposition sont contre-indiqués en cas



d'hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients et aux traces de substances contenues dans le vaccin, dont : œufs, protéines de poulet comme l'ovalbumine, formaldéhyde, aminoside (de nature variable selon les vaccins).

En définitive, il apparaît que le vaccin Optaflu® présente des caractéristiques qui permettent de le considérer comme équivalent aux vaccins grippaux trivalents inactivés dans le cadre des recommandations nationales et de son AMM actuelle (limitée aux adultes).

Contrairement aux autres vaccins grippaux saisonniers trivalents inactivés, Optaflu® ne contient aucune trace de protéines de l'œuf ni d'aminosides. La très grande rareté des accidents anaphylactiques liés à une allergie aux protéines de l'œuf ne permet pas de privilégier le choix de ce vaccin par rapport aux vaccins grippaux saisonniers trivalents inactivés. En revanche, ce vaccin peut être utilisé pour les personnes chez qui la vaccination contre la grippe a été contre indiquée en raison de la survenue antérieure d'accident anaphylactique liée à une allergie aux protéines de l'œuf ou aux aminosides.

## Références

- [1] Lack G. Clinical Update. Food Allergy. *New Engl J Med*. 2008; Sep 18; 359(12): 1252–60.
- [2] Activité du Réseau d'Allergo-vigilance en 2010. Points remarquables. Disponible sur <http://web.lerelaisinternet.com/allergyvigilance/resources/synthese-2002-2010.pdf>. (Consulté le 9/12/2012).
- [3] Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, Ball R, Walton K, Haber P. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: Background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* 2009;27(15):2114-20.
- [4] Bolhke K, Davis RL, Marcy SM, *et al*. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112(14):815-20.
- [5] Adverse effects of vaccines. Evidence and causality. The National Academy Press. [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=13164](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13164). Edition 2012, p. 341.
- [6] James JM, Zeiger RS, Lester MR, Fasano MB, Gern JE, Masfield LE, *et al*. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998; 133: 624-28.
- [7] Marina E, Goldis ME, Bardina L, Gimenez G, Lin J, Sampson HA. Evaluation of flu vaccines with regard to their egg protein content. *Pediatric Allergy and Immunology* (2011; 642-43).
- [8] Waibel KH, Gomez R. Ovalbumin content in 2009 to 2010 seasonal and H1N1 monovalent influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(3): 749-51, 751.e1.
- [9] Li JT, Rank MA, Squillace DL, Kita H. Ovalbumin content of influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6): 1412-13.
- [10] Howe LE, Conlon AS, Greenhawt MJ, Sanders GM. Safe administration of seasonal influenza vaccine to children with egg allergy of all severities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106(5): 446-47.
- [11] Webb L, Petersen M, Boden S, *et al*. Single-dose influenza vaccination of patients with egg allergy in a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(1): 218-19.
- [12] Fung I, Spergel JM. Administration of influenza vaccine to pediatric patients with egg-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(4): 1157-59.

- [13] M.J. Greenhawt, *et al.* Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* ; 109 (2012) : 426-30.
- [14] Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2012–13 Influenza Season. *MMWR* / August 17, 2012 / Vol. 61 / No. 32: 613-17.
- [15] Adverse effects of vaccines. Evidence and causality. The National Academy Press. [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=13164](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13164). Edition 2012, p. 341.

## 5 - Synthèse

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande que le vaccin Optaflu® puisse être utilisé, dans le cadre de son AMM (actuellement à partir de 18 ans), chez les personnes éligibles à la vaccination antigrippale selon le calendrier vaccinal en cours.

Ce vaccin peut être utilisé chez les personnes ayant des antécédents d'allergie de type anaphylactique aux protéines de l'œuf ou aux aminosides.

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

## GLOSSAIRE

<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>CDC</b>	<i>Centre for Disease control and prevention (Atlanta, USA)</i>
<b>CHMP</b>	<i>Committee for Human Médical Products</i>
<b>CSMT</b>	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
<b>CTV</b>	Comité technique des vaccinations du HCSP
<b>DGS</b>	Direction générale de la santé
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EPAR</b>	<i>European Public Assessment Reports</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FDR</b>	Facteur de risque
<b>HCSP</b>	Haut Conseil de la santé publique
<b>IHA</b>	Inhibition de l'hémagglutination
<b>InVS</b>	Institut de veille sanitaire
<b>MDCK</b>	<i>Madin-Darby Canine Kidney Cells</i>
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit

## TABLE DES MATIERES

<b>SOMMAIRE</b>	<b>3</b>
<b>GROUPE DE TRAVAIL</b>	<b>4</b>
<b>1 - Introduction</b>	<b>5</b>
2 - Présentation du vaccin	5
3 - Evaluation du vaccin	5
3.1 - Design des études cliniques	6
3.2 - Immunogénicité du vaccin Optaflu®	7
3.3 - Efficacité clinique	9
3.4 - Persistance des anticorps post- vaccinaux	11
3.5 - Profil de sécurité d'emploi	12
<b>4 - Problématique de l'allergie à l'œuf</b>	<b>13</b>
4.1 – Préambule	13
4.2 - Données concernant l'incidence des chocs anaphylactiques liés à une allergie aux protéines de l'œuf chez des personnes vaccinées contre la grippe et non connues jusque là comme allergiques à ces protéines	13
4.3 - Point sur les données disponibles concernant les allergies aux protéines de l'œuf en rapport avec un vaccin grippal	13
<b>5 - Synthèse</b>	<b>16</b>
<b>GLOSSAIRE</b>	<b>17</b>

## TABLEAUX

Tableau 1 - Critères CHMP pour évaluation des vaccins grippaux par technique d'IHA, en fonction de l'âge des sujets vaccinés	6
Tableau 2 - Design des principales études	6
Tableau 3 -. Immunogénicité du vaccin Optaflu® par le rapport de moyennes géométriques des titres pré/post vaccinaux, par technique IHA, vis-à-vis de chacun des antigènes grippaux A(H1N1), A(H3N2,) B	7
Tableau 4 - Taux de séroconversion d'Optaflu® par technique IHA, vis-à-vis de chacun des antigènes grippaux A(H1N1), A(H3N2), B, par rapport à des vaccins contrôles	7
Tableau 5 - Taux de séroprotection en prévacination (technique par IHA) vis-à-vis de chacun des antigènes grippaux A(H1N1), A(H3N2), B du vaccin Optaflu® par rapport à des vaccins contrôles	8

Tableau 6 - Taux de séroprotection d'Optaflu® en post-vaccination (technique IHA) vis-à-vis de chacun des antigènes grippaux A(H1N1), A(H3N2), B, par rapport à des vaccins contrôles	8
Tableau 7 - Etude d'efficacité clinique du vaccin Optaflu® par comparaison avec un vaccin grippal trivalent préparé sur œuf embryonné et un placebo, vis-à-vis de cas de grippe confirmée et de syndromes grippaux	10
Tableau 8 - Immunogénicité des patients dans les groupes « Optaflu® », « vaccin grippal trivalent préparé sur œuf embryonné » et « placebo »	11
Tableau 9 - Persistance des AC grippaux post vaccinaux avec Optaflu® au bout de 1 an chez les adultes de 18 à 59 ans révolus (étude V58P9, moyenne d'âge 32,6 ans)	11
Tableau 10 - Indicateurs de réactogénicité entre le vaccin Optaflu® et des vaccins contrôles	12

# Place du vaccin grippal Optaflu® dans la stratégie de lutte contre la grippe saisonnière

Dans le cadre de la procédure de mise sur le marché du vaccin grippal trivalent inactivé Optaflu®, le Haut Conseil de la santé publique a émis des recommandations afin de déterminer la place de ce vaccin parmi les vaccins grippaux saisonniers actuellement à disposition.

Ce vaccin est produit sur culture cellulaire. Ce mode de production permet de s'affranchir d'un éventuel problème de disponibilité des œufs embryonnés de poule. En outre, contrairement aux vaccins grippaux trivalents inactivés classiques, il ne contient aucun résidu de protéines de l'œuf, ni traces d'aminoside.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération les données d'immunogénicité et tolérance concernant ce vaccin, fait le point sur la problématique de l'allergie à l'œuf et recommande que le vaccin Optaflu® puisse être utilisé, dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché (actuellement à partir de l'âge de 18 ans) chez les personnes éligibles à la vaccination antigrippale selon le calendrier vaccinal en cours.

De par son mode de production, ce vaccin peut être utilisé chez les personnes ayant des antécédents d'allergie de type anaphylactique aux protéines de l'œuf ou aux aminosides.

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