

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 29 mars 2022
Par Madame Margaux HACHE**



**Spécificités réglementaires des vaccins contre la grippe saisonnière et
du changement annuel de souches**

Membres du jury :

Président et Directeur, conseiller de thèse : Madame Anne-Catherine PERROY,
Professeur des Universités, Faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur : Monsieur Alban DHANANI, Professeur Associé, Faculté de pharmacie
de Lille.

Membre extérieur : Madame Valentine SZCZAPA, Docteur en pharmacie, La
Grande Pharmacie, Dieppe

 UFR3S faculté de pharmacie	 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 3/76

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86

M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86

M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

I	Civ.	II	Nom	III	Prénom	IV	Service d'enseignement	V VI	Section CNU
VII	Mme	VIII	CUCCHI	IX	Malgorzata	X	Biomathématiques	XI	85
XII	M.	XIII	DUFOSSEZ	XIV	François	XV	Biomathématiques	XVI	85
XVII	M.	XVIII	FRIMAT	XIX	Bruno	XX	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	XXI	85
XXII	M.	XXIII	GILLOT	XXIV	François	XXV	Droit et Economie pharmaceutique	XXVI	86
XXVII	M.	XXVIII	MASCAUT	XXIX	Daniel	XXX	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	XXXI	86
XXXII	M.	XXXIII	MITOUMBA	XXXIV	Fabrice	XXXV	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	XXXVI	86
XXXVII	M.	XXXVIII	PELLETIER	XXXIX	Franck	XL	Droit et Economie pharmaceutique	XLI	86
XLII	M.	XLIII	ZANETTI	XLIV	Sébastien	XLV	Biomathématiques	XLVI	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87

Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Madame le Professeur Anne-Catherine PERROY, ma présidente de jury et directrice de thèse,

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer cette thèse et de présider ce jury. Merci pour vos conseils, votre disponibilité et votre réactivité, pendant cette préparation de thèse mais également durant ces années d'enseignement à la faculté.

A Monsieur le Professeur Alban DHANANI,

Merci pour tous vos cours enseignés durant le Master AREIPS, pour votre encadrement lors de mon stage au sein de l'ancienne DP4 de l'ANSM en tant qu'ECP, et merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Valentine,

Je tiens à te remercier d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de m'accompagner dans cette étape importante de ma vie. Merci pour cette belle amitié qui a commencé par un week-end d'intégration en 2^{ème} année de pharmacie et qui n'est pas prête de s'arrêter. Je suis honorée de bientôt devenir la marraine de ta petite merveille en cours de création.

A mes parents,

Je ne pourrais jamais assez vous remercier d'avoir été présents à chaque étape de ma vie, merci pour votre soutien sans faille et pour votre amour. Merci d'avoir tout fait pour me permettre d'être la personne que je suis aujourd'hui. Je vous dois tout, je vous aime.

A ma famille,

A mon frère Léo, merci d'avoir été toujours présent dans les bons comme dans les mauvais moments, merci pour cette complicité, les brulures indiennes, les escape game maison et le fameux outakewate.

A mes grands-parents, merci d'avoir toujours été là, pour votre générosité, vos valeurs et tout l'amour que vous m'apportez.

A Eugénie, mon lama préféré, je te remercie pour être bien plus qu'une simple cousine, une véritable épaule sur laquelle s'appuyer. Merci pour ces moments de fous rires, de chant sur toilettes, et pour cette coloc que nous avons formée.

A ma marraine, parrain, tantes et oncles, merci de m'entourer et d'être là pour moi.

A mes amis,

A ma Girly Family, Jojo, Paulin et ma Brunasse, j'ai une chance immense d'être entourée par des amies aussi incroyables que vous. Merci pour toutes ces belles années de complicité, de vacances, de soirées Singstar, et de crémaillères (oupsi).

A Flavien, Quentin et Laura, merci d'être toujours là depuis toutes ces années, je suis très fière de l'amitié qu'on a su construire et de vous avoir toujours à mes côtés.

A Hugo, Romain et Valentine (oui oui encore toi), ce magnifique groupe de l'ambiance, merci pour ces années à la fac passées à vos côtés, pour ces tarots interminables à la cafet alors que nos affaires étaient en BU, pour ces soirées de grand n'importe quoi au Smile, pour toutes ces « petites bières » et pour avoir rendu ces années d'études de pharmacie exceptionnelles.

A Mathilde, Ludivine et Djamila, mes best cops d'industrie, merci d'être là au quotidien et pour ces supers moments passés à Lille, Paris, Londres, Amsterdam et pour tous ceux à venir (oulala Arcachon nous voilà).

A Marine et Estelle, mes binômes de stage qui sont devenues maintenant de vraies amies. Merci pour tous ces fou-rires inoubliables.

Liste des figures

Figure 1 : Structure du virus de la grippe

Figure 2 : Cycle de réplication du virus Influenza

Figure 3 : Glissements antigéniques au cours du temps

Figure 4 : Cassure génétique

Figure 5 : Mémoire immunitaire : réponse primaire et secondaire et intervention concertée des lymphocytes T et B

Liste des abréviations

ALD : Affection longue durée

ANDPC : Agence nationale du développement professionnel continu

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide ribonucléique

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

BWP : Biologics working party

CE : Commission Européenne

CMS : Concerned member state

CNAM : Caisse nationale de l'Assurance Maladie

CSP : Code de la santé publique

(e)CTD : (electronic) Common technical document

CTS : Communication and tracking system

CTV : Comité technique des vaccinations

DPC : Développement professionnel continu

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EMA : Agence européenne du médicament

FVAR : Final variation assessment report

GIP : Global influenza program

H ou HA : Hémagglutine

HAS : Haute autorité de santé

HCSP : Haut conseil de santé publique

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

IMC : Indice de masse corporelle

LFSS : Loi de financement de la sécurité sociale

N ou NA : Neuraminidase

NIBSC : National institute for biological standard and control

OMS : Organisation mondiale de la santé

pH : Potentiel hydrogène

PVAR : Preliminary variation assessment report

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RMS : Reference member state

RSI : Request for supplementary information

SIDA : Syndrome d'immuno séficiency acquise

SRD : Single radial diffusion

UE : Union Européenne

VIH : Virus de l'immunodéficiency humaine

Visa GP : Visa grand public

Visa PM : Visa professionnel médical

Table des matières

Liste des figures	16
Liste des abréviations	17
Introduction.....	21
I La grippe saisonnière.....	23
1 Description du virus	23
(a) Classification	23
(b) Structure.....	24
(c) Mécanisme de réplication du virus	25
(d) Variabilité des virus grippaux	27
2 Epidémiologie(2).....	29
3 Physiopathologie(8)	30
4 Traitements disponibles en France.....	31
(a) A visée curative.....	31
(b) A visée préventive	31
II Le vaccin contre la grippe saisonnière	33
1 Généralités concernant un vaccin.....	33
(a) Définitions	33
(b) Composition d'un vaccin	34
(c) Rôle du vaccin.....	34
(d) Différents types de vaccins	37
2 Historique du vaccin contre la grippe saisonnière.....	38
3 Détermination des souches virales	39
(a) Rôle de l'OMS	39
(b) Rôle de l'EMA	40
(c) Rôle du NIBSC.....	40
(d) Recommandations des souches virales pour l'hémisphère nord pour la saison 2021/2022 (18).....	41

(e)	Recommandations des souches virales pour l'hémisphère sud pour la saison 2022 (19) :.....	41
4	Procédure de variation(20)	42
(a)	Contenu de la demande de modification	43
(b)	Validation automatique.....	46
(c)	Début de la procédure de variation (jour 0)	46
(d)	Evaluation	46
(e)	Résultat de la procédure	48
III	Spécificités post commercialisation	49
1	Stratégie vaccinale	49
2	Remboursement	51
3	Publicité du vaccin grippal	52
(a)	Règles générales de la publicité des médicaments (24)	52
(b)	Règles de publicité pour le vaccin grippe	54
(c)	Mentions minimales obligatoires	55
4	Vaccination à l'officine	56
(a)	Expérimentation vaccinale	56
(b)	Intégration aux missions du pharmacien d'officine	57
(c)	Cahier des charges	59
(d)	Formation des pharmaciens en matière vaccinale	60
	Conclusion.....	65
	Annexe 1	67
	Annexe 2	70
	Bibliographie.....	71

Introduction

La grippe est une infection virale courante et contagieuse infectant les voies respiratoires. Elle est causée par les virus Influenza. La grippe peut être de plusieurs types : zoonotique, saisonnière ou pandémique.

La grippe zoonotique touche les animaux, en particulier les oiseaux ou certains mammifères comme le porc. La grippe peut également toucher les êtres humains de manière saisonnière ou pandémique. Les pandémies de grippe peuvent survenir lorsqu'un nouveau sous-type de virus de la grippe émerge ou lorsqu'un virus de la grippe animale commence à se propager parmi les humains. Au cours du XX^{ème} siècle, plusieurs pandémies grippales ont touchées le monde entier, comme la grippe espagnole, la grippe asiatique ou encore la grippe H1N1.

La grippe saisonnière est un enjeu de santé publique majeur. En France, la grippe saisonnière touche entre 2 à 8 millions de personnes chaque année, et est responsable de 10 000 à 15 000 décès par an, principalement chez les sujets à risque(1).

La vaccination annuelle est le moyen le plus efficace de prévenir l'infection grippale et ses conséquences graves. En raison de l'évolution constante des virus de la grippe, l'OMS met à jour les recommandations relatives à la composition du vaccin antigrippal deux fois par an : en février pour l'hémisphère nord et en septembre pour l'hémisphère sud. Il existe également des traitements antiviraux (oseltamivir ou zanamivir) pouvant être utilisés à visée préventive après un contact avec un cas de grippe pour les personnes à risque de complications, ou à visée curative dans les deux jours suivant l'apparition des symptômes.

Dans cette thèse, nous nous intéresserons uniquement à la grippe saisonnière, et plus particulièrement aux différents vaccins.

Après avoir présenté le virus de la grippe, le travail effectué dans cette thèse consiste à démontrer en quoi les vaccins contre la grippe saisonnière sont des médicaments regorgeant de spécificités réglementaires. En effet, chaque année les virus impliqués dans la grippe saisonnière changent ce qui modifie les substances actives des vaccins. La norme serait de créer un nouveau médicament pour chaque nouvelle substance

active. Malgré ces changements, les dossiers d'AMM sources des vaccins contre la grippe saisonnière restent les mêmes intégrant seulement des variations.

Même après sa commercialisation, le vaccin grippe continue d'être un médicament avec de nombreuses spécificités. De par l'enjeu de santé publique, ce vaccin bénéficie de quelques dérogations par rapport aux médicaments remboursés notamment concernant la publicité qui peut être effectuée autour de ce vaccin. De plus, il a permis aux pharmaciens d'officine d'accéder à un geste médical qui était jusqu'ici réservé aux médecins, infirmiers et sages-femmes : la vaccination.

I La grippe saisonnière

Dans cette première partie nous aborderons les généralités concernant la grippe saisonnière, en présentant en premier lieu le virus de la grippe, la physiopathologie et l'épidémiologie de cette infection virale et les différents types de traitements actuellement disponibles sur le marché français.

1 Description du virus

Le virus de la grippe fait partie d'une famille mais a une identité propre. Son mécanisme de réplication et sa variabilité génétique sont détaillés ci-dessous.

(a) Classification

Le virus de la grippe fait partie de la famille des Orthomyxoviridae, genre influenzae.

Il existe 4 types de virus de la grippe, les types A, B, C et D(2) :

- **Les virus de la grippe A** sont classés en sous-types en fonction des combinaisons de l'hémagglutinine (HA) et de la neuraminidase (NA), les protéines présentes à la surface du virus. Les virus grippaux de sous-type A(H1N1) et A(H3N2) circulent actuellement chez l'homme. Le A(H1N1) est également appelé A(H1N1)pdm09 car il a provoqué la pandémie de 2009 et a remplacé le virus de la grippe saisonnière A(H1N1) qui avait circulé avant 2009. Seuls les virus de la grippe de type A sont connus pour avoir provoqué des pandémies.
- **Les virus de la grippe B** ne sont pas classés en sous-types, mais peuvent être décomposés en lignées. Les virus grippaux de type B actuellement en circulation appartiennent à la lignée B/Yamagata ou B/Victoria.

- **Le virus de la grippe C** est détecté moins fréquemment et provoque généralement des infections bénignes ; il ne présente donc pas d'importance pour la santé publique.
- **Les virus de la grippe D** affectent principalement le bétail et ne sont pas connus pour infecter ou rendre malade l'Homme.

Les virus de la grippe A et B sont les deux principaux virus qui circulent couramment chez l'Homme et responsables des épidémies de gripes saisonnières.

(b) Structure

Le virus de la grippe est un virus enveloppé à capsidе hélicoïdale à ARN simple brin constitué de 8 segments pour les virus de la grippe A et B, ou de 7 segments pour le virus de la grippe C. Ils ont une forme sphérique de 80 à 100 nm de diamètre.(3)

Une enveloppe lipidique entoure les virus grippaux A et B. A la surface, 2 glycoprotéines sont enchâssées dans l'enveloppe :

- **l'hémagglutinine** (HA ou H) représente environ 40% des glycoprotéines de surface. Elle permet au virus de se fixer sur l'acide sialique terminal des cellules ciliées de l'épithélium de l'arbre respiratoire. Par son fort pouvoir immunogène, l'hémagglutinine induit la production d'anticorps neutralisants. Elle permet également la fusion de la membrane virale avec la cellule hôte lors de la pénétration du virus.
- la **neuraminidase** (NA ou N) a une fonction enzymatique de clivage. Elle permet la libération des virions nouvellement formés grâce à la lyse des acides sialiques à la surface de la cellule ciliée de l'épithélium de l'arbre respiratoire.

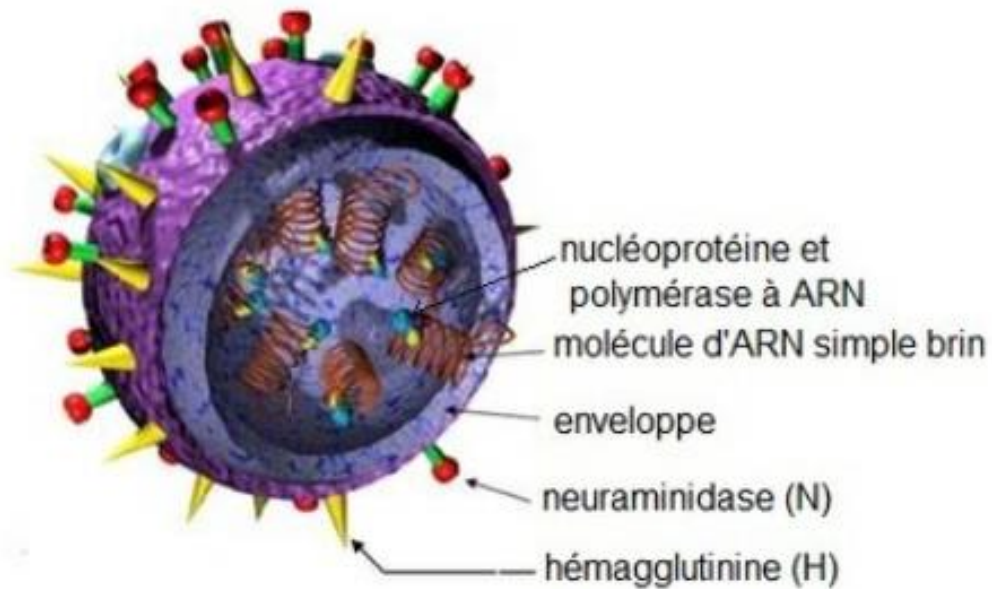


Figure 1 : Structure du virus de la grippe(4)

Ces deux glycoprotéines portent des déterminants antigéniques : lors de l'infection, des anticorps neutralisants dirigés contre ces protéines sont synthétisés par les patients.

On distingue 16 sous-types HA et 9 sous-types NA. On parle de virus de type A et de sous-type H3N2, par exemple.

(c) Mécanisme de réplication du virus

Le cycle de réplication du virus comprend 12 phases. Il est schématisé sur la figure ci-dessous :

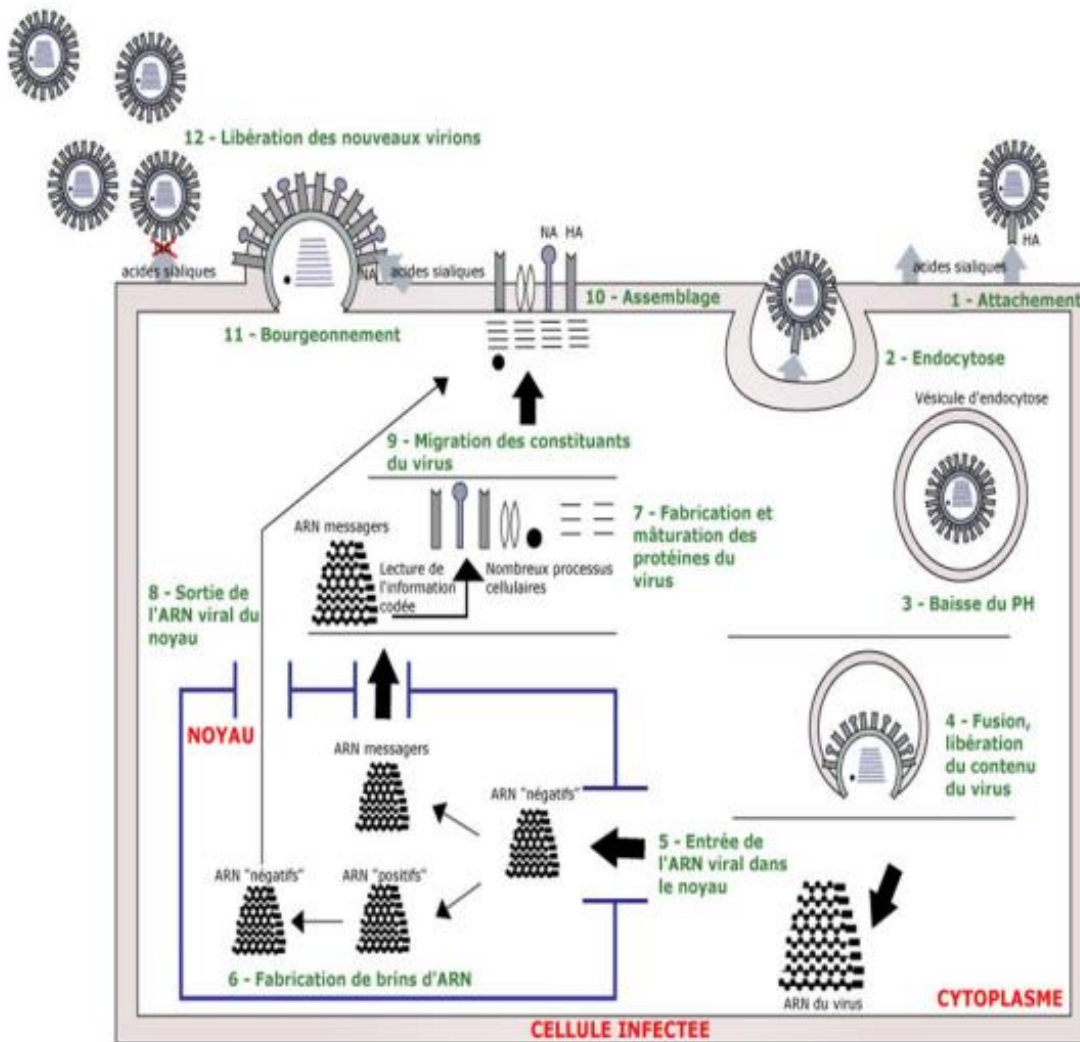


Figure 2 : Cycle de réplication du virus Influenza(5)

- 1- **Fixation au récepteur** : le virus s'attache aux récepteurs d'acides sialiques en surface de la cellule hôte.
- 2- **Endocytose** : le virus est englobée par une vésicule d'endocytose
- 3- **Acidification** : le pH baisse dans l'endosome pour transformer la HA du virus.
- 4- **Fusion, libération du contenu du virus** : La HA prend sa forme fusogène libérant le matériel génétique viral dans le cytoplasme cellulaire.
- 5- **Entrée** de l'ARN viral dans le noyau cellulaire.
- 6- **Fabrication des brins d'ARN** : l'ARN polymérase est l'enzyme responsable de la réplication et de la transcription de l'ARN viral. Elle convertit ces molécules d'ARN en deux types d'ARN « positifs » : les premiers servent de matrice à la synthèse des brins « négatifs » constituant le génome viral et les deuxièmes constituent les ARN positifs messagers.

- 7- **Fabrication et maturation des protéines du virus** : synthèse des protéines virales.
- 8- **Sortie de l'ARN viral** : migration des ARN viraux vers la membrane de la cellule hôte.
- 9- **Migration des protéines virales vers la membrane.**
- 10- Assemblage des constituantes virales en surface de la membrane.
- 11- **Bourgeonnement** des virions nouvellement formés à la surface de la membrane cellulaire.
- 12- **Libération des virions** nouvellement formés en surface de la membrane cellulaire par clivage neuraminidasique

(d) Variabilité des virus grippaux

Deux mécanismes génétiques majeurs sont à l'origine de la grande variabilité génétique des virus Influenza.

- Glissement antigénique

Le glissement antigénique est dû à l'accumulation progressive de mutations ponctuelles au cours de la réplication. Pour les virus de la grippe comme pour les autres virus à ARN, les mutations ponctuelles résultent d'erreurs de l'ARN polymérase virale en recopiant les segments d'ARN. Les mutations dans les gènes de l'hémagglutinine sont essentielles car elles permettent au virus d'échapper au système immunitaire de l'hôte. Les glissements antigéniques sont à l'origine de la production de virus proches mais différents et donc des épidémies de grippe saisonnière. Il existe une immunité croisée partielle contre ces virus différents. Les évolutions antigéniques font que les populations sont en partie protégées contre les virus qui circulent. C'est pourquoi le vaccin évolue chaque année.

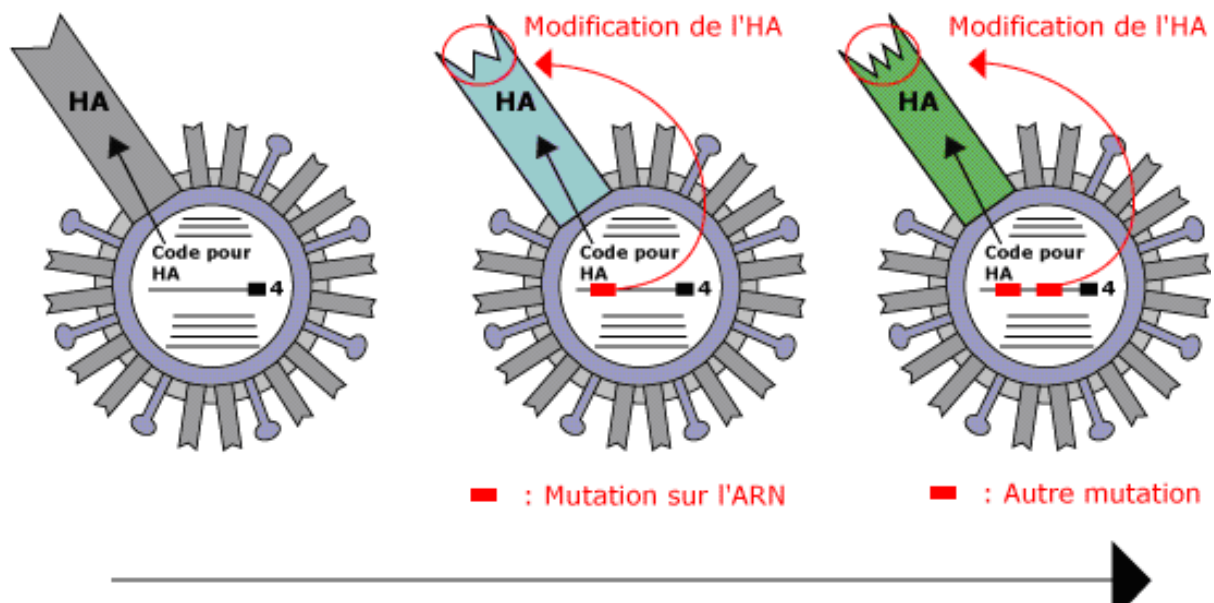


Figure 3 : Glissements antigéniques au cours du temps(6)

- Les cassures génétiques

La cassure génétique repose sur un échange de segments d'ARN entre deux virus lors d'une co-infection d'une même cellule par deux virus différents. Des segments génomiques sont intégrés aléatoirement dans les particules virales nouvellement formées. Ce processus évolutif est brutal. Les cassures antigéniques ont pour conséquence l'apparition d'un nouveau virus. La cassure antigénique est l'introduction dans la population humaine d'un nouveau virus portant un nouveau sous-type de HA et/ou de NA. Il n'y a plus de d'immunité croisée avec les virus antérieurs, la population humaine est sensible à ce nouveau virus. Le vaccin n'est plus efficace sur ce nouveau virus ce qui conduit à des pandémies de grippe. Ces cassures ne concernent que le virus A, pour laquelle de nombreux sous-types de HA et de NA sont décrits dans le réservoir aviaire.

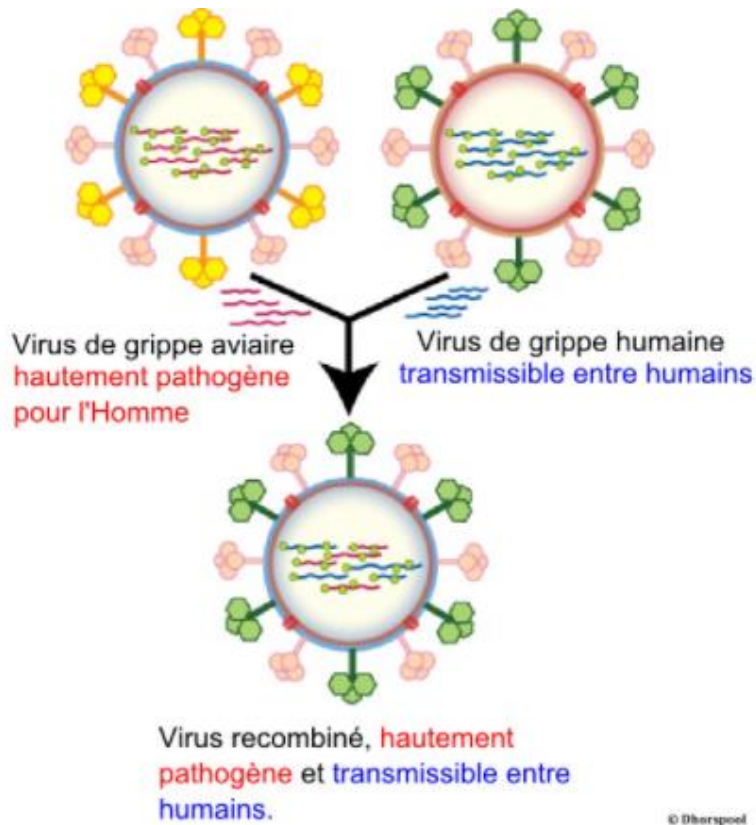


Figure 4 : Cassure génétique(7)*

2 Epidémiologie(2)

Toutes les tranches d'âge peuvent être touchées, mais certains groupes sont plus à risque que d'autres.

Les personnes les plus exposées à une forme grave de la grippe ou à des complications sont les femmes enceintes, les enfants de moins de 5 mois, les personnes âgées, les personnes souffrant d'affections chroniques (telles que les maladies cardiaques, pulmonaires, rénales, métaboliques, hépatiques ou hématologiques chroniques) et les personnes immunodéprimées (telles que les personnes atteintes du VIH/sida, recevant une chimiothérapie ou des stéroïdes)

Les professionnels de santé courent un risque élevé de contracter la grippe en raison de leur exposition accrue aux patients et du risque de propagation, notamment aux personnes vulnérables.

En termes de transmission, la grippe saisonnière se propage facilement, avec une transmission rapide dans les lieux bondés, notamment les écoles et les maisons de retraite. Lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue, des gouttelettes contenant des virus (gouttelettes infectieuses) sont dispersées dans l'air et peuvent se propager jusqu'à un mètre, et infecter les personnes à proximité qui respirent ces gouttelettes. Le virus peut également être transmis par des mains contaminées par des virus de la grippe. Pour prévenir la transmission, les personnes doivent se couvrir la bouche et le nez avec un mouchoir en papier lorsqu'elles toussent, et se laver les mains régulièrement.

Dans les climats tempérés, les épidémies saisonnières se produisent principalement en hiver, tandis que dans les régions tropicales, la grippe peut se manifester tout au long de l'année, avec des épidémies plus irrégulières.

Le délai entre l'infection et la maladie, appelé période d'incubation, est d'environ deux jours, mais peut varier d'un à quatre jours.

3 Physiopathologie(8)

Le virus Influenza se réplique très activement dans les cellules épithéliales ciliées de l'ensemble de l'arbre respiratoire, à partir du rhinopharynx vers les voies respiratoires inférieures ce qui entraîne la nécrose des cellules ciliées et des cellules à mucus favorisant les surinfections bactériennes. Les symptômes généraux de la grippe proviennent de la forte réaction inflammatoire déclenchée pour éliminer le virus des cellules. Une fois le virus éliminé (sous 7 à 10 jours), l'épithélium respiratoire se régénère complètement dans les 4 semaines. Certaines complications rares mais très graves peuvent se produire comme les infections du parenchyme pulmonaire.

4 Traitements disponibles en France

Un traitement peut être à visée curative une fois que la personne est infectée par le virus et déclare des symptômes, ou à visée préventive pour éviter cette contamination ou diminuer les effets qu'auront le virus sur une personne.

(a) A visée curative

Le traitement de la grippe est symptomatique, il repose sur le repos, la réhydratation et la prise d'antipyrétiques en cas de fièvre : paracétamol, ou en cas de contre-indication au paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène) ou aspirine.(9)

Des médicaments antiviraux spécifiques peuvent être prescrits pour des personnes particulièrement fragiles présentant des formes graves. Ces traitements sont des inhibiteurs de la neuramidase, actifs sur les virus de types A et B :

- l'oseltamivir (Tamiflu®) disponible sous forme orale. Il diminue la durée de la maladie et la sévérité des symptômes s'il est pris de manière précoce c'est-à-dire dans les 2 jours suivant l'apparition des symptômes. Il permet également de réduire le risque de complications et la mortalité.
- le zanamivir (Relenza®) disponible sous forme intraveineuse, peut-être prescrit à l'hôpital en cas de résistance à l'oseltamivir.(1)

(b) A visée préventive

A ce jour, les traitements préventifs les plus efficaces sont les vaccins contre la grippe saisonnière. Les différents types de vaccins sont développés dans la partie III de cette thèse.

L'oseltamivir peut également être donné à titre préventif dans certaines situations, en post exposition après un contact avec un cas de grippe avéré, ou lors d'une épidémie en EHPAD par exemple.

II Le vaccin contre la grippe saisonnière

En abordant dans un premier temps les généralités autour des vaccins et de l'historique du vaccin contre la grippe saisonnière, nous nous concentrerons ensuite sur le changement de souches du vaccin, de la détermination des souches à la procédure de variation d'AMM.

1 Généralités concernant un vaccin

Tous les vaccins sont des médicaments biologiques et immunologiques. Leur composition peut varier mais leur rôle reste le même : préparer le système immunitaire à la rencontre du pathogène viral.

(a) Définitions

- Médicament

Selon l'article L5111-1 du Code de la santé publique, « *on entend par **médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions **physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.***** »(10)

- Médicament biologique

D'après l'article L5121-1 du CSP un médicament est dit biologique lorsque « *la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* »(11)

- Médicament immunologique

Comme défini par l'article L5121-1 du CSP, un vaccin est un médicament immunologique défini comme « *définis comme tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité* » (11)

Par ces trois définitions, le vaccin est donc bien un médicament biologique immunologique et doit donc respecter les réglementations en vigueur qui s'appliquent à ce type de médicament.

(b) Composition d'un vaccin

Pour être efficace, chaque vaccin est composé d'une combinaison de plusieurs éléments (12) :

- Un ou plusieurs **antigènes viraux** : il s'agit de la substance active du vaccin d'origine biologique. Ces antigènes viraux sont issus de bactéries ou de virus.
- Un **adjuvant** : son rôle est de rendre le vaccin plus efficace (le plus souvent un sel d'aluminium)
- Des **conservateurs antimicrobiens** pour empêcher la contamination microbienne du vaccin.
- Des **stabilisants** : afin de garantir le maintien de la qualité du vaccin pendant toute sa durée de conservation (lactose, sorbitol etc.).
- Un **diluant** : pour diluer le vaccin avant son administration (le plus souvent de l'eau ou une solution saline stérile).

(c) Rôle du vaccin

Les agents pathogènes sont des bactéries, virus, parasites ou champignons pouvant provoquer une maladie dans l'organisme. Chaque agent pathogène est composé de

plusieurs sous-parties, généralement spécifiques à cet agent pathogène en particulier et à la maladie qu'il cause. La partie de l'agent pathogène provoquant la formation d'anticorps est appelée antigène. En réponse à l'antigène de l'agent pathogène, des anticorps sont produits par l'organisme. Ils constituent un élément important du système immunitaire. Chaque anticorps de notre système immunitaire est entraîné à reconnaître un antigène spécifique. Lorsque le corps humain est exposé pour la première fois à un antigène, le système immunitaire met un certain temps pour réagir et produire des anticorps spécifiques à cet antigène. Il s'agit de la **réponse primaire**.

Une fois que les anticorps spécifiques de l'antigène sont produits, ils participent à la destruction de l'agent pathogène avec l'ensemble du système immunitaire pour arrêter la maladie.

Grâce aux cellules mémoire productrices d'anticorps produites après le 1^{er} contact avec l'antigène, la réponse des anticorps est beaucoup plus rapide et plus efficace lors d'une réexposition au même agent pathogène car les cellules mémoire sont prêtes à produire des anticorps contre cet antigène. Il s'agit de la **réponse secondaire**. Cela signifie que si une personne est exposée à l'avenir à l'agent pathogène, le système immunitaire sera en mesure de réagir immédiatement, ce qui la protégera de la maladie. (13)

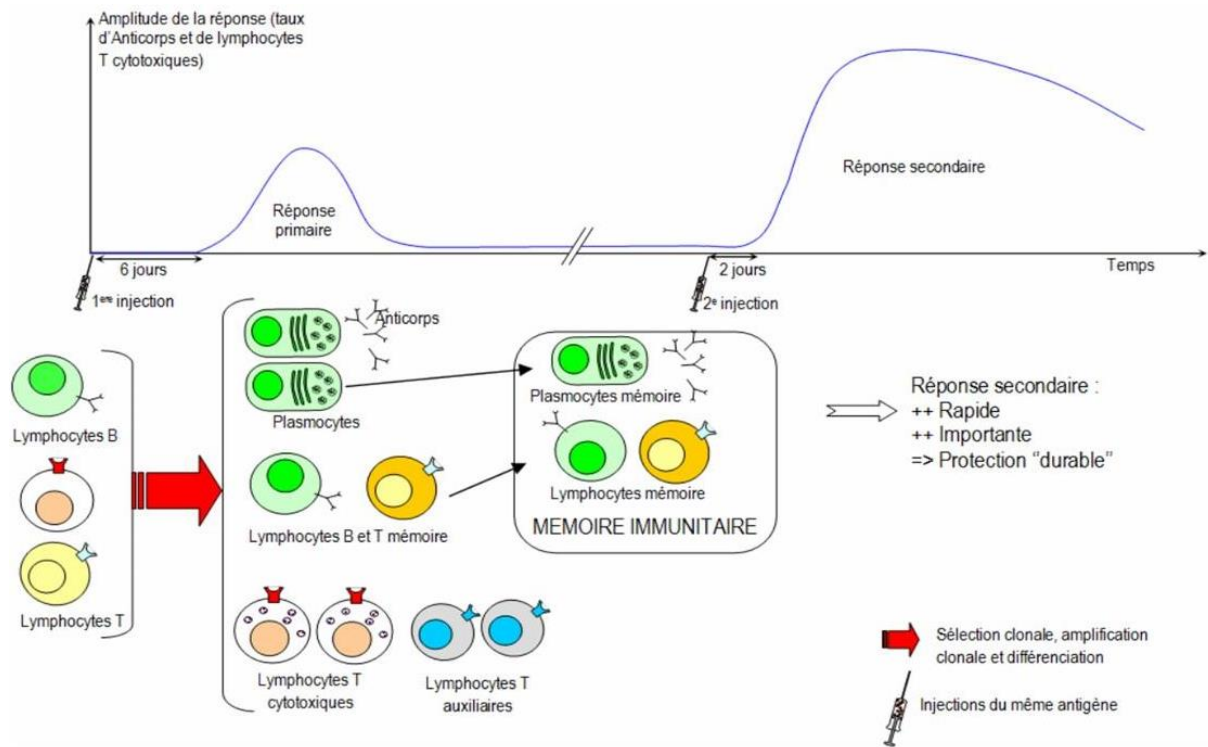


Figure 5 : Mémoire immunitaire : réponse primaire et secondaire et intervention concertée des lymphocytes T et B(14)

L'objectif du vaccin est donc de déclencher cette réponse immunitaire primaire dans le corps avant de rencontrer l'agent pathogène. Il incitera le système immunitaire à réagir comme il l'aurait fait lors de sa première rencontre avec le véritable agent pathogène.

La vaccination permet de se protéger soi-même des pathogènes en boostant son système immunitaire (**immunité individuelle**) mais permet également de protéger un groupe de personnes si un nombre suffisant de personnes est vacciné : il s'agit de l'**immunité collective**. Lorsqu'un grand nombre de personnes est vacciné, l'agent pathogène circule moins car la plupart des personnes sont immunisées.

Le seuil d'immunité collective dépend du nombre de reproduction de base de la maladie (R_0). Il s'agit du nombre moyen de personnes immunologiquement naïves qu'un sujet peut infecter s'il est en contact avec elles. Plus ce taux de reproduction de base est élevé, plus le pourcentage de personnes immunisées doit être élevé.

Prenons l'exemple de la grippe saisonnière : le R0 de la grippe saisonnière est de 2. Une formule permet de calculer le pourcentage de personnes immunisées nécessaire pour obtenir l'immunité collective(15) :

$$\text{Immunité collective} = 1 - 1/R0$$

Pour la grippe saisonnière, l'immunité collective est donc atteinte si $1 - \frac{1}{2} = 50\%$ des personnes sont vaccinées, à condition que l'immunité acquise reste efficace au cours du temps. Des rappels de vaccination sont parfois nécessaires.

(d) Différents types de vaccins

Il existe deux grands types de vaccins en fonction de la nature de l'agent pathogène (12) :

- **Vaccins inactivés**

Les vaccins inactivés ne contiennent pas d'agent pathogène vivant. Ils peuvent contenir soit un fragment de l'agent pathogène (sa paroi ou sa toxine), soit la totalité de l'agent pathogène mais inactivé, soit une toute petite partie du virus.

Les vaccins inactivés ne procurent généralement pas une immunité aussi forte que les vaccins vivants. Il est possible de devoir effectuer plusieurs doses de rappel au fil du temps afin d'obtenir une immunité permanente contre les maladies.

Les vaccins inactivés sont utilisés pour protéger contre, l'hépatite A, la **grippe**, la polio, la rage etc...

- **Vaccins vivants atténués**

Les vaccins vivants atténués utilisent une forme modifiée des pathogènes afin qu'ils perdent leur pouvoir infectieux tout en gardant leur capacité à induire une immunité chez la personne vaccinée.

Comme ces vaccins sont très similaires à l'infection naturelle qu'ils contribuent à prévenir, ils créent une réponse immunitaire forte et durable. Une ou deux doses seulement de la plupart des vaccins vivants atténués suffisent à protéger à vie contre un germe et la maladie qu'il provoque.

Mais les vaccins vivants ont aussi certaines limites. Parce qu'ils contiennent une petite quantité de virus vivant atténué, ces vaccins sont contre-indiqués chez certaines personnes comme les femmes enceintes, les personnes ayant un système immunitaire affaibli, des problèmes de santé à long terme ou les personnes ayant subi une transplantation d'organe.

Les vaccins vivants sont utilisés pour protéger contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (vaccin combiné ROR), le rotavirus, la variole, la varicelle et la fièvre jaune.

D'autres types de vaccins existent (vaccins à ARN messenger, vaccins sous-unités, recombinants, polysaccharides et conjugués, vaccins toxoïdes, vaccins à vecteur viral) que nous n'aborderons pas ici.

Les vaccins contre la grippe saisonnière recommandés par la HAS en France sont tous des vaccins inactivés.

2 Historique du vaccin contre la grippe saisonnière

En 1937, l'américain Jonas Salk a développé le premier vaccin contre la grippe en utilisant un virus atténué cultivé sur un liquide purifié issu d'œufs de poule. Ce vaccin sera utilisé en 1944-1945 pour protéger les soldats américains combattant en Europe à la fin de la Seconde Guerre mondiale. (16)

Dès 1947, l'Institut Pasteur de Paris prépara un vaccin à partir de la même technologie.

Suite à la pandémie de grippe asiatique H2N2 en 1958, le premier virus contenu dans le vaccin H1N1 est remplacé par H2N2 (grippe asiatique), et la purification du virus est améliorée. Mais l'époque contemporaine de la vaccination ne commence qu'après la pandémie de 1968.

Le virus H1N1 revient avec la grippe russe en 1977. La souche H1N1 est réintroduite dans le vaccin qui devient ainsi trivalent, une souche B ayant été intégrée progressivement par les divers fabricants depuis quelques années. Parallèlement, la bio-industrie augmentait régulièrement ses capacités de production.(17)

3 Détermination des souches virales

Chaque année, la composition des souches présentes dans le vaccin contre la grippe saisonnière évolue en fonction des données virologiques et épidémiologiques. Les différents virus ayant circulé au cours de l'année dans les deux hémisphères sont isolés et identifiés. Grâce au typage et au sous-typage du virus, il est possible de déterminer s'il s'agit d'un virus de type A, B ou C, et plus précisément de quelle souche exacte il s'agit. Pour les virus de type A, la souche est déterminée en fonction de l'hémagglutinine (H1 à H17) et la neuraminidase (N1 à N9) présentes à la surface du virus et pour les virus de type B, la lignée concernée est également identifiée (« Victoria » ou « Yamagata »).

(a) Rôle de l'OMS

Le « Global Influenza Programme » (GIP) de l'OMS établit des normes mondiales pour la surveillance de la grippe. En effet, le GIP recueille et analyse les données de surveillance virologique et épidémiologique de la grippe dans le monde entier. L'échange régulier de données sur la surveillance et le suivi de la grippe par les pays permet à l'OMS de :

- fournir aux pays, zones et territoires des informations sur la transmission de la grippe dans d'autres parties du monde afin de permettre aux décideurs nationaux de mieux se préparer aux saisons à venir ;
- décrire les caractéristiques essentielles de l'épidémiologie de la grippe, notamment les groupes à risque, les caractéristiques de la transmission et l'impact ;
- surveiller les tendances mondiales de la transmission de la grippe ;
- soutenir la sélection des souches de grippe pour la production de vaccins.

L'OMS organise des consultations techniques en février et en septembre de chaque année pour recommander les virus à inclure dans les vaccins antigrippaux pour les saisons grippales respectivement de l'hémisphère nord et de l'hémisphère sud.

L'historique des recommandations de l'OMS des différentes souches est consultable en Annexe 1. A partir de 2010, les nouvelles recommandations intègrent le nouveau virus A(H1/N1) pdm09 lié à la pandémie grippale de 2009, souche notée A/California/7/2009, et à partir de 2018, l'intégration de la nouvelle souche H3N2 à l'origine de l'épidémie de grippe importante de l'hiver 2017-2018 dans l'hémisphère nord.

(b) Rôle de l'EMA

Une fois les recommandations de l'OMS publiées en février pour l'hémisphère nord, le groupe de travail de l'EMA « Ad hoc Influenza Working Group of the Biologics Working Party (BWP) » se réunit pour établir les recommandations européennes concernant le futur vaccin contre la grippe saisonnière. Il peut décider de suivre les recommandations de l'OMS ou de les adapter en fonction du contexte épidémiologique en Europe. Une fois la composition vaccinale validée par l'EMA, elle est alors notifiée et relayée au niveau national par chaque autorité compétente (ANSM en France).

L'EMA publie ensuite ses recommandations auprès des titulaires d'AMM pour la soumission des demandes de modifications de la composition des vaccins contre la grippe saisonnière autorisés au niveau européen.

(c) Rôle du NIBSC

Le NIBSC (National Institute for Biological Standard and Control) est responsable de la production, du contrôle et de la distribution des lots de sémences virales et des réactifs nécessaires à la production et aux contrôles des vaccins.

Le calendrier de mise à disposition des lots de sémences virales et des antigènes et sérums fournis par le NIBSC doit être communiqué aux producteurs européens de

vaccin pour qu'ils puissent établir leur planning de fabrication et de distribution du vaccin contre la grippe saisonnière.

(d) **Recommandations des souches virales pour l'hémisphère nord pour la saison 2021/2022 (18)**

La pandémie de COVID-19 causée par le coronavirus SRAS- CoV-2, a initialement conduit à une réduction des activités de surveillance et/ou de déclaration de la grippe dans de nombreux pays. Les stratégies en vue de freiner la pandémie COVID-19, notamment les restrictions sur les voyages, l'utilisation de masques et les mesures de distanciation sociale dans la plupart des pays, ont contribué à réduire l'activité grippale.

L'OMS a publié ses recommandations le 26 février 2021. Il est recommandé que les **vaccins tétravalents** utilisés pendant la saison grippale 2021-2022 dans l'hémisphère nord contiennent les éléments suivants :

- A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 ;
- A/Cambodge/e0826360/2020 (H3N2) ;
- B/Washington/02/2019 (lignée B/Victoria) ;
- B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata).

Concernant les **vaccins trivalents**, une souche de virus B est supprimée pour ne garder seulement que les virus suivants :

- A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 ;
- A/Cambodge/e0826360/2020 (H3N2) ;
- B/Washington/02/2019 (lignée B/Victoria).

(e) **Recommandations des souches virales pour l'hémisphère sud pour la saison 2022 (19) :**

L'OMS a publié ses recommandations le 24 septembre 2021. En fonction des souches virales circulantes, les recommandations pour l'hémisphère sud sont légèrement différentes par rapport à celles de l'hémisphère nord.

Les vaccins tétravalents doivent contenir les souches virales suivantes :

- A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 ;
- A/Darwin/9/2021 (H3N2) ;
- B/Austria/1359417/2021 (lignée B/Victoria) ;
- B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata).

La souche correspondant à la lignée B/Yamagata n'est pas présente pour les vaccins trivalents.

4 Procédure de variation(20)

L'article 12 du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 tel que modifié par le règlement (UE) n° 712/2012 de la Commission du 3 août 2012, prévoit la possibilité de recourir à une procédure de variation "accélérée" pour le changement annuel de la substance active aux fins de la mise à jour annuelle d'un vaccin antigrippal humain afin de satisfaire la recommandation de l'Union européenne relative à la composition du vaccin contre la ou les souches de virus de la grippe humaine pour la saison à venir.

Pour les AMM purement nationales, une procédure "accélérée" comparable est prévue conformément à l'article 13f du règlement de la Commission.

En raison des spécificités inhérentes à la fabrication de vaccins contre la grippe saisonnière, la procédure spéciale "accélérée" tient compte du délai limité entre l'annonce par l'OMS/UE de la composition des vaccins à base de souche(s) virale(s) pour la saison suivante et la mise à disposition des vaccins au plus tôt (en été). Cette procédure « accélérée » prévoit une procédure en deux étapes pour le changement annuel des souches, à savoir :

- Une première étape pour la soumission et l'évaluation de la demande de modification, y compris les données administratives et qualitatives ;
- Suivie, si nécessaire, d'une deuxième étape pour de la soumission et de l'évaluation de données supplémentaires. Si les données supplémentaires ne sont pas jugées nécessaires/non demandées par le RMS, la procédure sera finalisée en une seule étape.

Dès que la documentation sur la qualité sera disponible, le titulaire de l'AMM soumettra la demande de variation comprenant les éléments de données administratives et de qualité. L'évaluation de ces données commence immédiatement après la phase de validation. Si le RMS le demande, le titulaire de l'AMM soumettra les données supplémentaires conformément au calendrier convenu avec le RMS. Le RMS ne fournit qu'une seule décision finale à la fin de la procédure au CMS pour adoption.

La procédure accélérée est spécifique aux mises à jour annuelles des souches et ne peut être combinée/groupée avec d'autres variations.

La procédure accélérée est une modification de type II B.I.a.5 "Modifications de la substance active d'un vaccin saisonnier, prépandémique ou pandémique contre la grippe humaine".

(a) Contenu de la demande de modification

Première étape - Soumission de la demande

Le titulaire de l'AMM soumet simultanément au RMS et au CMS une demande de modification de type II contenant les documents justificatifs décrits ci-dessous, présentés conformément aux rubriques et à la rubriques et la numérotation appropriées du format eCTD.

Module 1 : Informations administratives et informations relatives à la prescription :

1.0 Cover letter ;

1.1 Table des matières complète (non requise si soumise en format eCTD) ;

1.2 Formulaire de demande incluant le numéro de variation ;

1.3 Renseignements sur le produit ;

1.3.1 RCP, étiquetage et notice révisés ;

1.4 Informations sur l'expert qualité : La (les) déclaration(s) et la signature de l'expert doivent être fournies, correspondant au résumé global de la qualité soumis dans le module 2.

Module 2 : Résumés CTD

2.1 Table des matières du CTD (modules 2 et 3) (non requis si soumis en format eCTD) ;

2.2 Introduction du CTD (mise à jour ou addendum à l'introduction précédente du CTD), le cas échéant ;

2.3 Résumé général de la qualité (mise à jour ou addendum au résumé général de la qualité "précédent").

Module 3 : Documentation sur la qualité

3.2.S.2 Fabrication

3.2.S.2.3 Contrôle des matériaux

- lots de semences : historique :
 - niveau de passage
 - caractérisation de l'hémagglutinine et de la neuraminidase
 - protocoles d'analyse (y compris les résultats des tests sur les lots de semences)

3.2.S.2.4 Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires ;

3.2.S.2.5 Validation et/ou évaluation du processus

- valences monovalents :
 - processus de fabrication changements spécifiques à la souche
 - validation des étapes critiques de fabrication (nouvelle souche)
 1. inactivation
 2. efficacité du fractionnement

3.2.S.3 Caractérisation (sélection des études de caractérisation, par exemple, distribution de la taille des particules, présence d'agrégats)

3.2.S.4.1 Spécification (copie des spécifications approuvées sous forme de tableau) ;

3.2.S.4.2 Procédures analytiques ;

3.2.S.4.3 Validation des procédures analytiques (validation du test SRD pour les nouvelles souches) ;

3.2.S.4.4 Résultats de l'analyse des lots monovalents (y compris le test de la neuraminidase)

3.2.S.7 Substance médicamenteuse : Stabilité (Tests de stabilité sur les substances actives : résultats des bulks monovalents lorsqu'ils sont utilisés pendant plus d'un an) ;

3.2.P.1 Composition ;

3.2.P.2.2.1 Développement pharmaceutique : développement de la formulation et si un ou des essais cliniques ont été demandés à l'appui de la mise à jour "annuelle", certificat d'analyse du (des) lot(s) utilisé(s) dans le(s) essai(s) clinique(s) lorsqu'il est disponible (soit dans la soumission de la "première" ou de la "deuxième étape") ;

3.2.P.3.2 Formule du lot (formule réelle) ;

3.2.P.5.1 Spécifications (copie des spécifications approuvées et des méthodes d'analyse des tests de routine sous forme de tableau) ;

3.2.P.5.3 Validation des procédures analytiques ; validation du test SRD pour les nouvelles souches (en utilisant le vrac trivalent ou le produit pharmaceutique) ;

3.2.P.8 Produit médicamenteux - Stabilité :

- Données sur la stabilité de la saison précédente ;
- Engagement(s) de stabilité ;
- Protocole de stabilité post-approbation pour le lot final Stabilité.

Deuxième étape - Soumission de données supplémentaires (si demandées)

Lorsque des données supplémentaires sont demandées, le titulaire de l'AMM soumet simultanément au RMS et au CMS les sections pertinentes du dossier de demande de modification du eCTD en fonction du type de données supplémentaires

La soumission de la variation au RMS dans la "première" et dans la "deuxième étape", si nécessaire, doit inclure la liste des dates d'envoi (toutes les dates d'envoi au CMS)

et la déclaration selon laquelle les taxes nationales pertinentes ont été payées au moment de la soumission de la demande de variation.

Le RMS crée l'enregistrement CTS pour informer les CMS du début de la procédure.

(b) Validation automatique

Grâce à la procédure accélérée, la validation automatique se fait au bout de 7 jours calendaires après la soumission de la demande et non au bout de 14 jours indiqués pour le calendrier standard.

(c) Début de la procédure de variation (jour 0)

Après la période de validation, le RMS remplit l'enregistrement CTS en informant les CMS via CTS du démarrage de la procédure et du calendrier qui sera suivi. Aucun email supplémentaire ne sera envoyé aux CMS. Le titulaire de l'AMM est informé par le RMS de la date de début (Jour 0) et du calendrier de la procédure.

(d) Evaluation

La procédure "accélérée" devant être aussi souple et courte que possible, les délais indiqués dans le flow chart doivent être considérés comme des délais maximums. Il est fortement recommandé que RMS et titulaire de l'AMM se mettent d'accord sur le calendrier au cas par cas avant la soumission de la variation.

Une fois la demande validée, le RMS dispose d'un maximum de 45 jours pour préparer un rapport final d'évaluation de la variation (FVAR) et une décision sur la demande. Le RMS peut demander au titulaire de l'AMM de soumettre des données supplémentaires. Dans ce cas, le RMS en informera les CMS. Lorsqu'une demande de données supplémentaires est envoyée au titulaire à la fin de la "première étape", le délai de 45 jours est arrêté jusqu'à ce que les données demandées aient été soumises.

Le RMS fait circuler son rapport final d'évaluation des variations (FVAR) et sa décision auprès des CMS. Dans les 12 jours suivant la réception, les CMS adopte une décision en conséquence et en informe le titulaire de l'AMM et le RMS.

Première étape

En pratique, le RMS préparera et diffusera un rapport d'évaluation préliminaire sur les données soumises lors de la "première étape" (PVAR) à la CMS avant la date convenue. Les CMS envoient ses commentaires dès que possible, mais au plus tard à la date convenue.

Si le RMS ou l'un des CMS n'approuve pas la variation proposée par le titulaire, le RMS enverra une demande d'informations supplémentaires (RSI) au titulaire et en informera les CMS. Le RMS doit donner un délai clair (normalement pas plus de 7 jours calendaires) au titulaire pour soumettre les réponses à la RSI. Il n'est pas prévu d'arrêt de l'horloge pour la soumission de la réponse au RSI dans le cadre de la "première étape".

Après avoir reçu les informations supplémentaires du titulaire, le RMS prépare et distribue le rapport final d'évaluation des variations (FVAR) à tous les CMS pour commentaires et au titulaire pour information. Les CMS envoient leurs commentaires au plus tard à la date convenue.

Si des données supplémentaires ne sont pas nécessaires, le RMS diffuse sa décision sur la procédure ainsi que le FVAR (s'il a été mis à jour suite aux commentaires de la CMS) et le RCP, notice et étiquetage finaux au plus tard le 45ème jour aux CMS et au titulaire. Les CMS doivent adopter la décision dans les 12 jours et en informer le titulaire et le RMS.

En cas de désaccord entre le RMS et le CMS, une séance de travail peut être organisée entre le 45ème et le 57ème jour (par exemple, par téléconférence).

Deuxième étape

Cette étape n'est déclenchée que si des données supplémentaires sont demandées par le RMS.

Le délai (arrêt de l'horloge) pour la soumission des données supplémentaires doit être convenu par le titulaire et le RMS au cas par cas (la soumission est normalement recommandée dans les 12 jours). Le RMS informe les CMS en conséquence.

Après réception des données supplémentaires, le RMS relance la procédure et informe le titulaire et les CMS par email du calendrier. Le RMS fait circuler la FVAR sur les données additionnelles, une référence à la FVAR déjà convenue de la "première étape", le RCP, notice et étiquetage finaux et sa décision sur la procédure au plus tard le 45^{ème} jour.

Le CMS doit adopter la décision dans les 12 jours et en informer le titulaire et le RMS. En cas de désaccord entre le RMS et le CMS, une session de discussion peut être organisée entre le 45^{ème} et le 57^{ème} jour (par exemple par téléconférence).

(e) Résultat de la procédure

Acceptation de la variation

Dans le cas où la variation est acceptée (à la fin de la "première étape" ou en cas de demande de données supplémentaires à la fin de la "deuxième étape"), le RMS informera le titulaire et les CMS que la variation est considérée comme acceptable, ainsi que la date d'acceptation. Le RMS mettra à jour l'enregistrement CTS.

L'approbation nationale de la modification doit être octroyée dans les 7 jours calendaires.

Rejet

Dans le cas où la variation est rejetée par le RMS et les CMS, le RMS informera le titulaire et les CMS que la variation est considérée comme rejetée, ainsi qu'une description des raisons de ce rejet. Le titulaire et les CMS sont informés du résultat par email. Le RMS mettra également à jour CTS, qui doit indiquer les raisons du rejet.

En annexe 2, les modèles de texte à inclure dans les notifications d'acceptation ou de rejet de la procédure.

III Spécificités post commercialisation

Une fois disponible sur le marché français, les vaccins contre la grippe saisonnière possèdent encore de nombreuses spécificités. Des stratégies vaccinales dont découle le remboursement sont établies, la publicité auprès du grand public est autorisée sous certaines conditions, et enfin ces vaccins ont ouvert les portes de la vaccination par le pharmacien d'officine.

1 Stratégie vaccinale

L'article L.3111-1 du Code de la santé publique prévoit que la politique de vaccination en France soit élaborée par le ministre chargé de la santé. Elle fixe les conditions d'immunisation, décrit les recommandations nécessaires et publie chaque année le calendrier des vaccinations après avis de la commission technique des vaccinations (CTV), commission spécialisée de la HAS.(21)

Les recommandations concernant le vaccin contre la grippe saisonnière peuvent évoluer en fonction des nouvelles données épidémiologiques.

Chaque année, la vaccination contre la grippe est recommandée pour (22) :

- les personnes âgées de 65 ans et plus.
- les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
- 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 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 ;
- 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 et maladie de Charcot) ;
- paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
- néphropathies chroniques graves ;
- syndromes néphrotiques ;
- drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
- diabètes de type 1 et de type 2 ;
- maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
- 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,
 - personnes infectées par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique,

- les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (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 ;
- l'entourage 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 immunodéprimées.

Les professionnels font aussi l'objet de recommandations(22) :

- Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère.
- Personnel navigant sur des bateaux de croisière, personnel d'aviation et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

Les dates de la campagne de vaccination sont fixées par le ministre chargé de la santé. Pour l'année 2021, les vaccins contre la grippe saisonnière peuvent être injectés à partir du 22 octobre 2021 et jusqu'au 28 février 2022 dans un contexte encore marqué par la crise sanitaire du Covid-19.

2 Remboursement

En France, de nombreuses études épidémiologiques ont démontré que la vaccination antigrippale diminuait la mortalité chez des personnes âgées. Ces résultats ont incité la CNAM à offrir gratuitement le vaccin aux personnes âgées, en baissant progressivement l'âge : pour les personnes de 75 ans et plus en 1985, puis 70 ans en 1989 et enfin 65 ans en 2000 qui restent l'âge actuel de gratuité. (17)

Le vaccin est donc pris en charge à 100 % par l'Assurance maladie pour les personnes à risques. Une invitation et un bon de prise en charge sont envoyés aux personnes à risque par la CNAM afin de retirer gratuitement le vaccin chez le pharmacien sur présentation de ce bon.

Hors prescription, le vaccin n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie pour les autres personnes.

A noter que les professionnels de santé bénéficient également d'une prise en charge à 100 % de l'Assurance maladie.

Concernant l'injection du vaccin, elle est remboursée :

- à 70 % si c'est l'injection est effectuée par un médecin ou une sage-femme lors d'une consultation ;
- à 70 % si l'injection est effectuée par le pharmacien
- à 60 % si l'injection est effectuée par une infirmière, sur prescription médicale(23).

3 Publicité du vaccin grippal

(a) Règles générales de la publicité des médicaments (24)

La publicité est définie par l'article L5122-1 du CSP par « toute forme d'information, y compris de démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur »

Seuls les médicaments ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) peuvent faire l'objet d'une publicité (*article L. 5122-3 du CSP*).

En France, la publicité des produits de santé est extrêmement réglementée, qu'elle soit faite auprès des professionnels de santé ou auprès du grand public.

La publicité en faveur d'un médicament est autorisée à condition d'avoir une AMM valide. Toute publicité fait l'objet d'un contrôle à priori et doit être soumise à une demande d'autorisation auprès de l'ANSM. Une fois approuvée, un visa PM (pour les professionnels de santé) ou GP (pour le grand public) est délivré pour une durée de validité de 2 ans.

Tout médicament peut faire l'objet d'une publicité auprès des professionnels de santé. Par contre, la publicité auprès du public est limitée à certains produits. Elle est autorisée uniquement pour :

- Les médicaments non soumis à prescription médicale obligatoire et non remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie (pour aucune de ses différentes présentations), à condition que l'AMM ne comporte pas d'interdiction ou de restrictions en raison d'un risque possible pour la santé publique ;
- Les vaccins figurant sur une liste établie pour des motifs de santé publique par arrêté du ministre chargé de la santé. La liste des vaccins est mentionnée à l'article L. 5122-6 du code de la santé publique.
- Les produits de sevrage tabagique, dans un objectif de santé publique.

En cas de non-respect de la réglementation de la publicité, des sanctions sont prévues. Comme décrit dans l'Article L5422-5, la sanction peut aller jusqu'à « *un an d'emprisonnement et 150 000 € d'amende toute publicité effectuée auprès du public pour un médicament* :

- *Soumis à prescription médicale ;*
- *Remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie, sauf dans le cas prévu au troisième alinéa de l'article L. 5122-6 ;*
- *Dont l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement comporte des restrictions en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique. »(25)*

Toute campagne publicitaire non institutionnelle pour des vaccins effectuée auprès du public, en méconnaissance des obligations prévues à l'article L. 5122-6, est également sanctionnée par cette même peine.

(b) Règles de publicité pour le vaccin grippe

Comme mentionné par l'article L5122-6 du CSP, « *la publicité auprès du public pour un médicament n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'aucune de ses différentes présentations ne soit remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie et que l'AMM ou l'enregistrement ne comporte pas d'interdiction ou de restrictions en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique, notamment lorsque le médicament n'est pas adapté à une utilisation sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, l'initiation ou la surveillance du traitement.* »(26)

Le vaccin contre la grippe saisonnière est dans certains cas remboursé par l'assurance maladie. De ce fait, il ne devrait pas pouvoir faire l'objet de publicité auprès du grand public. Cependant, à titre dérogatoire, certains vaccins soumis à prescription médicale ou remboursables peuvent faire l'objet de publicité s'adressant au public. Ces campagnes publicitaires non institutionnelles auprès du public pour des vaccins ne sont autorisées que si les conditions suivantes sont réunies :

- « *Ces vaccins figurent sur une liste établie pour des motifs de santé publique par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de la HAS ;*
- *Le contenu de ces campagnes publicitaires est conforme à l'avis de la HAS et est assorti, de façon clairement identifiée, des mentions minimales obligatoires déterminées par cette instance. Ces mentions sont reproduites in extenso, sont facilement audibles et lisibles, selon le support du message publicitaire concerné, sont sans renvoi et sont en conformité avec des caractéristiques définies par arrêté du ministre chargé de la santé ;*
- *La publicité auprès du public pour un médicament est nécessairement accompagnée d'un message de prudence et de renvoi à la consultation d'un médecin en cas de persistance des symptômes.* »(26)

L'arrêté du 28 septembre 2012 fixe la liste des vaccins autorisés à faire l'objet d'une publicité auprès du grand public (27):

- Vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole,
- Vaccins contre la méningite C,
- **Vaccins contre la grippe saisonnière,**
- Vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche,
- Vaccins contre la tuberculose,
- Vaccins contre les infections à pneumocoques.

Les vaccins grippaux peuvent donc à titre dérogatoire faire l'objet de publicité auprès du grand public au vu du risque pour la santé publique. Comme tout médicament, ces publicités doivent être soumises à l'ANSM pour l'obtention d'un visa GP d'une durée de 2 ans. (28)

(c) Mentions minimales obligatoires

Comme présenté dans l'Article L5122-6 du CSP, les campagnes publicitaires non institutionnelles auprès du grand public pour les vaccins doivent être accompagnées de mentions minimales obligatoires.

Ces mentions sont déterminées par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Elles doivent suivre plusieurs règles définies par l'arrêté du 28 septembre 2012 pris en application de l'article L. 5122-6 du code de la santé publique et fixant les caractéristiques des mentions minimales obligatoires relatives aux campagnes publicitaires non institutionnelles auprès du public pour des vaccins (29):

- *« Elles sont précédées de la mention « Le Haut Conseil de la santé publique recommande que : » ;*
- *Elles couvrent au moins 33 % de la surface publicitaire ;*
- *Le texte des mentions minimales obligatoires exigées par le présent article est:*

- *Imprimé horizontalement en caractères gras Helvetica noirs sur fond blanc et en minuscules, sauf pour la première lettre du message*
- *Justifié sur la surface sur laquelle le texte doit être imprimé. »*

L'ANSM a également émis des recommandations quant à l'intégration de ces mentions minimales obligatoires en fonction du type de support (30). Elles doivent être clairement identifiées et séparées des mentions obligatoires accompagnant toute publicité grand public. Elles doivent être reprises dans leur intégralité, sans aucune modification, sans renvoi et être facilement audibles et lisibles selon le support publicitaire. Par exemple, elles doivent apparaître à la fois à l'écrit et à l'oral sur les supports audiovisuels.

Les publicités peuvent mentionner le prix et le statut du vaccin au regard de son remboursement de manière sobre et informative. Ces informations ne doivent pas conduire à promouvoir le vaccin de par le fait qu'il soit remboursé et/ou de son prix.

4 Vaccination à l'officine

(a) Expérimentation vaccinale

L'objectif de couverture vaccinale pour la vaccination antigrippale fixé par l'OMS pour permettre une immunité collective est de 75%. En France, cet objectif n'est pas atteint et la couverture vaccinale reste insuffisante.

Pour favoriser cette couverture vaccinale de la population française contre la grippe saisonnière, une expérimentation a été mise en place par la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2017 pour donner aux pharmaciens d'officine la possibilité de réaliser eux-mêmes cette vaccination afin d'élargir l'offre vaccinale.

L'article 66 de la LFSS pour 2017 a ainsi permis l'administration par les pharmaciens du vaccin contre la grippe saisonnière aux personnes adultes à titre expérimental et pour une durée de trois ans. (31) Le décret n° 2017-985 du 10 mai 2017 relatif à

l'expérimentation de l'administration par les pharmaciens du vaccin contre la grippe saisonnière a précisé les conditions de cette expérimentation. (32)

Quatre régions étaient concernées par l'expérimentation : Hauts-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes, Occitanie et Nouvelle Aquitaine.

La liste des personnes que le pharmacien était autorisé à vacciner contre la grippe saisonnière durant l'expérimentation était définie par l'arrêté de 10 mai 2017 (33) :

- les personnes adultes majeures, ciblées par les recommandations vaccinales en vigueur à l'exception des personnes présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure.

Puis la population cible est élargie aux primo-vaccinants, aux femmes enceintes, personnes immuno-déprimées ou présentant des troubles de la coagulation par l'arrêté du 25 septembre 2018. (34)

L'expérimentation de la vaccination contre la grippe saisonnière par les pharmaciens d'officine s'est achevée le 1^{er} mars 2019 sur un bilan très positif. Au vu des excellents résultats, la Ministre des Solidarités et de la Santé a prévu, la vaccination antigrippale par les pharmaciens d'officine s'est étendue à l'ensemble des régions pour la saison 2019/2020.

(b) Intégration aux missions du pharmacien d'officine

Suite à l'expérimentation vaccinale et à la possibilité pour les pharmaciens d'officine de vacciner contre la grippe saisonnière, les missions et activités du pharmacien d'officine ont été revues dans l'article L5125-1-1 A du code de la santé publique (35) :

« *Les pharmaciens d'officine :*

1° Contribuent aux soins de premier recours définis à l'article [L. 1411-11](#) ;

2° Participent à la coopération entre professionnels de santé ;

3° Participent à la mission de service public de la permanence des soins ;

4° Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;

5° Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles [L. 1161-1](#) à [L. 1161-5](#) ;

6° Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement mentionné au 6° du I de l'article [L. 312-1](#) du code de l'action sociale et des familles ayant souscrit le contrat mentionné au IV ter de l'article [L. 313-12](#) du même code qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;

7° Peuvent être désignés comme correspondants par le patient dans le cadre d'un exercice coordonné au sein des dispositifs mentionnés aux articles [L. 1411-11-1](#), [L. 1434-12](#), [L. 6323-1](#) et [L. 6323-3](#) du présent code. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques et ajuster, au besoin, leur posologie ;

8° Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes ;

9° Peuvent effectuer les vaccinations dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de la Haute Autorité de santé. Cet arrêté peut autoriser, après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, la prescription par les pharmaciens de certains vaccins. Il en fixe les conditions ;

10° Peuvent, dans le cadre de protocoles inscrits dans le cadre d'un exercice coordonné au sein des dispositifs mentionnés aux mêmes articles [L. 1411-11-1](#), [L. 1434-12](#), [L. 6323-1](#) et [L. 6323-3](#), délivrer pour certaines pathologies, et dans le respect des recommandations de la Haute Autorité de santé, des médicaments dont la liste est fixée par arrêté, pris après avis de la Haute Autorité de santé. »

Actuellement, la liste des vaccinations que les pharmaciens d'officine peuvent effectuer est fixée par l'arrêté du 23 avril 2019 (36) et ne concerne que le vaccin contre la grippe saisonnière. Par dérogation et pendant la période de crise sanitaire de la Covid-19, les pharmaciens d'officine sont également autorisés à vacciner contre la Covid-19.

(c) Cahier des charges

La vaccination par les pharmaciens d'officine est très encadrée. Un cahier des charges à respecter est défini au 1° du III de l'article R. 5125-33-8 du CSP. Il comporte les conditions suivantes :

- disposer de locaux adaptés pour assurer la vaccination comprenant un espace de confidentialité clos pour mener l'entretien préalable, accessible depuis l'espace client, sans accès possible aux médicaments ;
- disposer d'équipements adaptés comportant une table ou un bureau, des chaises et/ou un fauteuil pour installer la personne pour l'injection ;
- disposer d'un point d'eau pour le lavage des mains ou de solution hydro-alcoolique ;
- disposer d'une enceinte réfrigérée pour le stockage des vaccins ;
- disposer de matériel nécessaire pour l'injection du vaccin et d'une trousse de première urgence ;
- éliminer les déchets d'activité de soins à risque infectieux produits dans ce cadre, conformément aux dispositions des articles R. 1335-1 et suivants du même code.

L'article R5125-33-9 (37) prévoit également toutes les modalités de cette vaccination :

- Le pharmacien enregistre le vaccin qu'il administre et mentionne la date d'administration du vaccin et son numéro de lot.
- Le nom et prénom, la dénomination du vaccin administré, la date de son administration et son numéro de lot doivent être inscrits dans le carnet de santé, le carnet de vaccination ou le dossier médical partagé de la personne vaccinée. Une attestation de vaccination comportant ces informations peut également être délivrée.
- En cas d'absence de dossier médical partagé et avec l'accord de la personne vaccinée, le pharmacien peut transmettre les informations nécessaires au médecin traitant de cette personne par messagerie sécurisée de santé.

Un honoraire de vaccination pour la vaccination à l'officine a été créé par l'avenant 16 de la convention pharmaceutique. En France métropolitaine, l'honoraire s'élève à 6,30 € HT et 6,60 € HT pour les départements et les collectivités d'Outre-mer. (38)

(d) Formation des pharmaciens en matière vaccinale

La vaccination par les pharmaciens d'officine est conditionnée par le suivi préalable d'une formation spécifique à la vaccination.

Les connaissances issues des études en vue du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie sont nécessaires à la compréhension des pathologies et des investigations cliniques, biologiques ainsi que des différentes thérapeutiques.

Le pharmacien doit avoir validé une formation DPC d'une durée de 6h. Une formation théorique de 3h avec la possibilité de e-learning, et une formation pratique à l'acte vaccinal de 3h.

Cette formation doit être conforme aux objectifs pédagogiques définis par l'arrêté du 23 avril 2019 (39) :

« Partie 1 : Rappels sur les vaccinations pouvant être pratiquées par les pharmaciens d'officine. A la fin du module, les pharmaciens seront capables de :

a) Connaître les principes de base de la vaccination.

b) Expliquer les recommandations sur chaque vaccination.

c) Connaître les objectifs de couverture vaccinale, d'évolution du taux de couverture vaccinale ainsi que les données de mortalité et morbidité.

d) Connaître la notion d'immunité de groupe.

e) Connaître les contre-indications et les effets indésirables ; connaître la procédure de notification des effets indésirables au système national de pharmacovigilance.

f) Connaître l'efficacité et l'efficience globale de chaque vaccination, selon l'âge et le terrain.

g) Connaître les schémas particuliers de vaccination.

h) Connaître la possibilité de co-administration avec d'autres vaccins.

i) Connaître les modalités et sites d'injection en population générale ainsi que pour les patients sous anticoagulants ou anti-agrégants plaquettaires.

j) Connaître les précautions à prendre avant la vaccination.

k) Connaître les principales sources d'information disponibles, notamment le calendrier des vaccinations et vaccinationinfoservice.fr.

Partie 2 : Communication dans le cadre de la vaccination par le pharmacien. A la fin du module, les pharmaciens seront capables de :

a) Echanger avec le public autour de la vaccination et répondre à l'ensemble de ses interrogations (bénéfices attendus individuels et collectifs, effets indésirables potentiels...).

b) Positionner la vaccination recommandée par rapport à d'autres produits se prévalant de prévenir une infection.

c) Communiquer avec les autres professionnels de santé (médecin traitant, sage-femme, infirmier ...) et contribuer à la traçabilité de la vaccination.

Partie 3 : Organiser la vaccination en pharmacie. A la fin du module, les pharmaciens seront capables de :

a) Décrire/Mettre en place le protocole vaccination par le pharmacien :

a. Recueillir le consentement de la personne au sens de l'article L. 1111-4 du code de la santé publique.

b. Administrer le vaccin.

c. Tracer le vaccin administré et l'acte vaccinal (dossier pharmaceutique, dossier médical partagé, carnet de santé, carnet de vaccination...).

d. Transmettre l'information sur la réalisation de la vaccination au médecin traitant.

e. Eliminer les déchets d'activités de soins à risques infectieux produits dans le cadre de la vaccination, conformément aux dispositions réglementaires en vigueur.

f. Sécuriser le circuit du vaccin y compris la chaîne du froid.

b) Repérer tout problème physique, psychique ou cognitif qui nécessiterait d'orienter vers le médecin traitant.

c) Décrire l'organisation de la pièce où va être administré le vaccin et permettant la surveillance du patient après administration du vaccin selon les bonnes pratiques rappelées sur le site <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/>.

d) Savoir appliquer les précautions standards d'hygiène et savoir gérer un accident d'exposition aux liquides biologiques (adresser aux urgences du centre hospitalier le plus proche).

e) Connaître les signes évocateurs d'une réaction anaphylactique post-vaccinale immédiate et retardée, et appliquer la conduite à tenir s'ils surviennent.

f) Utiliser les outils élaborés pour accompagner le pharmacien au bon recueil des informations dans le cadre de la vaccination par le pharmacien, et pour la traçabilité des vaccinations.

Partie 4 : Accueil de la personne et administration des vaccins

4.A Accueil et vérifications. A la fin du module, les pharmaciens seront capables de :

a) Identifier les personnes éligibles à la vaccination par les pharmaciens.

b) Vérifier les critères d'éligibilité et les contre-indications à la vaccination en pharmacie.

c) Repérer les contre-indications médicales.

d) Analyser les ordonnances (souvent pluri médicamenteuses) et les dispensations antérieures de médicaments, le cas échéant, par le dossier pharmaceutique ou le dossier médical partagé (repérage des anticoagulants, anti-agrégants plaquettaires).

e) Repérer des situations justifiant une orientation vers une consultation médicale (**).

4.B Administration des vaccins. A la fin du module, les pharmaciens seront capables de :

a) Décrire les différentes étapes à suivre pour administrer les vaccins.

b) Appliquer les mesures d'hygiène préalables (lavage des mains, friction au soluté hydro-alcoolique, désinfection cutanée, etc).

c) Pratiquer les vaccinations par voie intramusculaire ou sous-cutanée (outils de simulation, pratique sous contrôle d'un infirmier, médecin, sage-femme ou d'un pharmacien ayant bénéficié d'une formation).

d) Faire face à des situations concrètes, comme : vaccination d'une personne diabétique, sous chimiothérapie, porteuse de tatouages, sous anticoagulants, personne qui a eu un curage ganglionnaire axillaire etc....

Partie 5 : Evaluation des compétences

a) Modalités pratiques de réalisation de la formation.

Les parties 1, 2, 3 et 4 A sont enseignées de préférence via une formation en e-learning. La durée de la formation portant sur ces parties est de trois heures.

La partie 4 B est réalisée sous la forme d'un enseignement en présentiel d'une durée de trois heures.

b) Modalités pratiques de réalisation de l'évaluation.

La formation intègre une évaluation des connaissances sur les parties 1, 2 et 3 qui peut être réalisée sous forme de e-learning et une évaluation pratique sur la partie 4. »

Une attestation est remise à la fin de la formation au pharmacien par l'organisme de formation. Cette attestation doit comporter le numéro d'enregistrement de l'Organisme auprès de l'Agence national du développement professionnel continu (ANDPC) et le numéro d'enregistrement de l'action de DPC sur le site de l'agence.

Conclusion

A travers cette thèse, nous avons vu à quel point le vaccin contre la grippe saisonnière est un médicament aux nombreuses spécificités, que ce soit au niveau de son dossier d'AMM mais également après sa commercialisation.

Contrairement aux autres médicaments dont le dossier d'AMM s'appuie sur une composition immuable, le vaccin antigrippal change de principe actif chaque année afin de s'adapter aux mutations du virus de la grippe. Pour répondre à ces enjeux de santé publique dans un délai imparti, les procédures ont su évoluer pour permettre le changement des souches annuel en un temps record. Cette procédure de variation « Fast-Track » n'est pour l'instant utilisée que par le vaccin contre la grippe saisonnière, mais on pourrait imaginer son adaptation pour d'autres vaccins dont le virus muterait annuellement. En cette période sanitaire impactée par la Covid-19, les questionnements autour des nombreux variants et de l'efficacité des vaccins sur ces derniers ont amené à adapter cette procédure accélérée pour la mise à jour des souches pour les vaccins contre la Covid-19.

Le vaccin contre la grippe saisonnière est également pionnier dans le développement des missions du pharmacien d'officine puisqu'il a permis aux pharmaciens de répondre aux enjeux de santé publique pour accroître la couverture vaccinale. La vaccination antigrippale pourrait bien ouvrir la voie pour l'élargissement des compétences vaccinales des pharmaciens d'officines. Dans son avis du 27 janvier 2022 (40), la HAS recommande que les pharmaciens, infirmiers et sage-femmes soient autorisés à prescrire et à injecter les vaccins non-vivants aux personnes de plus de 16 ans. Cela concernerait de nombreux vaccins, comme ceux contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, le papillomavirus humain, le pneumocoque, les hépatites A et B, les méningocoques A, C, Y et W et la grippe. L'expérimentation régionale puis la généralisation de la vaccination contre la grippe saisonnière, et la vaccination contre la Covid-19 dès 5 ans ont réussi à convaincre les instances publiques de l'efficacité du réseau officinal pour renforcer la couverture vaccinale et de manière générale confirmer sa place dans les stratégies de santé publique.

Annexe 1

Historique des recommandations par l'OMS des souches du vaccin contre la grippe saisonnière

Saison (hémisphère)	A(H1N1)	A(H3N2)	B	B
2007 (sud)	A/New Caledonia/20/99(H1N1)	A/Wisconsin/67/2005(H3N2)	B/Malaysia/2506/2004 (B/Victoria/2/87 ⁸)	
2007-2008 (nord)	A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)	A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)	B/Malaysia/2506/2004 (B/Victoria/2/87 ⁹)	
2008 (sud)	A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)	A/Brisbane/10/2007 (H3N2)	B/Florida/4/2006 (B/Yamagata/16/88)	
2008-2009 (nord)	A/Brisbane/59/2007 (H1N1)	A/Brisbane/10/2007 (H3N2)	B/Florida/4/2006 (B/Yamagata/16/88)	
2009 (sud)	A/Brisbane/59/2007 (H1N1)	A/Brisbane/10/2007 (H3N2)	B/Florida/4/2006 (B/Yamagata/16/88)	
2009-2010 (nord)	A/Brisbane/59/2007 (H1N1)	A/Brisbane/10/2007 (H3N2)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87)	
Saison (hémisphère)	A(H1N1) pdm09 (pandémie de 2009)	A(H3N2)	B	B
2010 (sud)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	A/Perth/16/2009 (H3N2)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87)	
2010-2011 (nord)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	A/Perth/16/2009 (H3N2)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87)	
2011 (sud)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	A/Perth/16/2009 (H3N2)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87)	
2011-2012 (nord)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	A/Perth/16/2009 (H3N2)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87)	
2012 (sud)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	A/Perth/16/2009 (H3N2)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87)	
2012-2013 (nord)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	A/Victoria/361/2011 (H3N2)	B/Wisconsin/1/2010 (B/Yamagata/16/88)	
2013 (sud)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	A/Victoria/361/2011 (H3N2)	B/Wisconsin/1/2010 (B/Yamagata/16/88)	

2013-2014 (nord)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 ou A/Christchurch/16/20 10 (H1N1)pdm09	A/Texas/50/2012 (H3N2) ou A/Victoria/361/2011 (H3N2)	B/Massachusetts/2/2 012 (B/Yamagata/16/88)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87) ou B/Brisbane/33/2008 (B/Victoria/2/87)
2014 (sud)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 ou A/Christchurch/16/20 10 (H1N1)pdm09	A/Texas/50/2012 (H3N2) ou A/Victoria/361/2011 (H3N2)	B/Massachusetts/2/2 012 (B/Yamagata/16/88)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87)
2014-2015 (nord)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	A/Texas/50/2012 (H3N2)	B/Massachusetts/2/2 012 (B/Yamagata/16/88)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87)
2015 (sud)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	A/Switzerland/9715293/ 2013 (H3N2)	B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata/16/88)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87)
2015-2016 (nord)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	A/Switzerland/9715293/ 2013 (H3N2)	B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata/16/88)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87)
2016 (sud)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87)	B/Phuket/3073/201 3 (B/Yamagata/16/88)
2016-2017 (nord)	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87)	B/Phuket/3073/201 3 (B/Yamagata/16/88)
2017 (sud)	A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09	A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87)	B/Phuket/3073/201 3 (B/Yamagata/16/88)
2017-2018 (nord)	A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09	A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87)	B/Phuket/3073/201 3 (B/Yamagata/16/88)
2018 (sud)	A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09	A/Singapore/INFIMH- 16-0019/2016 (H3N2)	B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata/16/88)	B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria/2/87)
2018-2019 (nord)	A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09	A/Singapore/INFIMH- 16-0019/2016 (H3N2)	B/Colorado/06/2017 (B/Victoria/2/87)	B/Phuket/3073/201 3 (B/Yamagata/16/88)
2019 (sud)	A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09	A/Switzerland/8060/201 7 (H3N2)	B/Colorado/06/2017 (B/Victoria/2/87)	B/Phuket/3073/201 3 (B/Yamagata/16/88)
2019-2020 (nord)	A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09	A/Kansas/14/2017 (H3N2)	B/Colorado/06/2017 (B/Victoria/2/87)	B/Phuket/3073/201 3 (B/Yamagata/16/88)
2020 (sud)	A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09	A/South Australia/34/2019 (H3N2)	B/Washington/02/201 9 (B/Victoria/2/87)	B/Phuket/3073/201 3 (B/Yamagata/16/88)
2020-2021 (nord)	A/Guangdong- Maonan/SWL1536/2 019 (H1N1)pdm09 ou A/Hawaii/70/2019 (H1N1)pdm09	A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) ou A/Hong Kong/45/2019 (H3N2)	B/Washington/02/201 9 (B/Victoria/2/87)	B/Phuket/3073/201 3 (B/Yamagata/16/88)

2021 (sud)	A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 ou A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09	A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) ou A/Hong Kong/45/2019 (H3N2)	B/Washington/02/2019 (B/Victoria/2/87)	B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata/16/88)
2021-2022 (nord)	A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 ou A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09	A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)	B/Washington/02/2019 (B/Victoria/2/87)	B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata/16/88)

Annexe 2

Modèle de texte à inclure dans les notifications d'acceptation ou de rejet adressées au titulaire d'une autorisation de mise sur le marché à l'issue de la procédure.

Exemple 1

ACCEPTATION DE LA MODIFICATION

L'<<autorité compétente>> accepte la demande de modification de type II pour la mise à jour annuelle du vaccin antigrippal humain détaillée dans votre demande.

La modification suivante a été notifiée :

<<saisir la modification demandée>>

Exemple 2

REJET DE LA MODIFICATION

L'<<autorité compétente>> rejette votre modification de type II pour la mise à jour annuelle du vaccin antigrippal humain, pour les raisons suivantes :

<<entrer la raison du refus>>.

Bibliographie

1. Grippe [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe>
2. Influenza (Seasonal) [Internet]. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
3. Goffard A. Structure et classification des virus. :29.
4. Le virus de la grippe et son cycle — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/ressources-logicielles/nouveau-programme-immunologie-2012/l'immunité-adaptative/ressources-immunité-adaptative-a-mediation-cellulaire/le-virus-de-la-grippe-et-son-cycle>
5. Retamal - Génération d'anticorps monoclonaux neutralisants e.pdf.
6. Evolution virale et menace pandémique — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/santé/epidémies-et-agents-infectieux/comprendre/grippe-aviaire/la-menace-pandémique>
7. Grippe humaine, gripes animales : quels liens ? [Internet]. Recherche animale. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.recherche-animale.org/grippe-humaine-gripes-animales-quels-liens>
8. VIRUS_INFLUENZA.pdf [Internet]. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_INFLUENZA.pdf
9. Traitement de la grippe [Internet]. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/santé/themes/grippe/traitement-grippe>
10. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867
11. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043896320?dateVersion=19%2F12%2F2021&isAdvancedResult=&nomCode=LHIW4Q%3D%3D&page=4&pageSize=10&query=vaccin&searchField=ALL&searchProximity=&searchType=ALL&tab_selection=code&typePagination=ARTICLE&typeRecherche=date
12. Composition des vaccins [Internet]. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales-sur-la-vaccination/Composition-des-vaccins>
13. How do vaccines work? [Internet]. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work>

14. Vaccins : les points essentiels [Internet]. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/vaccins-les-points-essentiels>
15. Qu'est-ce que l'immunité collective ? [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/qu-est-ce-que-immunite-collective>
16. Vaccins d'hier à aujourd'hui [Internet]. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Histoire-de-la-vaccination/Vaccins-d-hier-a-aujourd-hui>
17. Saliou P. Courte histoire du vaccin grippal. :1.
18. 202102_recommandation.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/202102_recommandation.pdf?ua=1
19. 202109_recommandation.pdf [Internet]. [cité 29 déc 2021]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-southern-hemisphere-recommendation-2022/202109_recommandation.pdf?sfvrsn=698a54b9_12&download=true
20. CMDh_290_2013_Rev02_2017_03_clean.pdf [Internet]. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_290_2013_Rev02_2017_03_clean.pdf
21. Article L3111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000036393295?dateVersion=19%2F12%2F2021&isAdvancedResult=&nomCode=LHIW4Q%3D%3D&page=2&pageSize=10&query=vaccin&searchField=ALL&searchProximity=&searchType=ALL&tab_selection=code&typePagination=ARTICLE&typeRecherche=date
22. calendrier_vaccinal_090721.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_090721.pdf
23. Prise en charge de la vaccination [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/vaccination>
24. Modalités encadrant les demandes de visa de publicité pour les - ANSM [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/modalites-encadrant-les-demandes-de-visa-de-publicite-pour-les-medicaments-gp-pm>
25. Article L5422-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028352035?dateVersion=19%2F12%2F2021&isAdvancedResult=&nomCode=LHIW4Q%3D%3D&page=2&pageSize=10&query=vaccin&searchField=ALL&searchProximity=&searchType=ALL&tab_selection=code&typePagination=ARTICLE&typeRecherche=date

26. Article L5122-6 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034079699/
27. Arrêté du 28 septembre 2012 fixant la liste des vaccins mentionnée à l'article L. 5122-6 du code de la santé publique.
28. Article L5122-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104773?dateVersion=19%2F12%2F2021&isAdvancedResult=&nomCode=LHIW4Q%3D%3D&page=2&pageSize=10&query=vaccin&searchField=ALL&searchProximity=&searchType=ALL&tab_selection=code&typePagination=ARTICLE&typeRecherche=date
29. Arrêté du 28 septembre 2012 pris en application de l'article L. 5122-6 du code de la santé publique et fixant les caractéristiques des mentions minimales obligatoires relatives aux campagnes publicitaires non institutionnelles auprès du public pour des vaccins - Légifrance [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026473697>
30. Vaccins - ANSM [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/vaccins>
31. Article 66 - LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000033685406/2017-03-24
32. Décret n° 2017-985 du 10 mai 2017 relatif à l'expérimentation de l'administration par les pharmaciens du vaccin contre la grippe saisonnière. 2017-985 mai 10, 2017.
33. Arrêté du 10 mai 2017 Pris en application de l'article 66 de la loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017.
34. Arrêté du 25 septembre 2018 modifiant l'arrêté du 10 mai 2017 pris en application de l'article 66 de la loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017.
35. Article L5125-1-1 A - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886688/
36. Arrêté du 23 avril 2019 fixant la liste des vaccinations que les pharmaciens d'officine peuvent effectuer en application du 9° de l'article L. 5125-1-1 A du code de la santé publique.
37. Article R5125-33-9 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038412816?dateVersion=19%2F12%2F2021&nomCode=LHIW4Q%3D%3D&page=1&query=vaccin&searchField=ALL&tab_selection=code&typeRecherche=date

38. Arrêté du 2 septembre 2019 portant approbation de l'avenant n° 16 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
39. Arrêté du 23 avril 2019 fixant le cahier des charges relatif aux conditions techniques à respecter pour exercer l'activité de vaccination et les objectifs pédagogiques de la formation à suivre par les pharmaciens d'officine - Légifrance [Internet]. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000038413419/2019-04-26/>
40. rm. rianasolo@has-sante fr. Elargissement des compétences en matière de vaccination des infirmiers, des pharmaciens et des sages-femmes. 2022;40.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : Hache
Prénom : Margaux

Titre de la thèse :

Spécificités réglementaires des vaccins contre la grippe saisonnière et du changement annuel de souches

Mots-clés :

Vaccin ; grippe ; vaccin antigrippal ; réglementation ; changement de souches ; vaccination

Résumé :

Les vaccins contre la grippe saisonnière sont des médicaments regorgeant de spécificités réglementaires. En effet, chaque année les virus impliqués dans la grippe saisonnière changent ce qui modifie les substances actives des vaccins. La norme serait de créer un nouveau médicament pour chaque nouvelle substance active. Malgré ces changements, les dossiers d'AMM sources des vaccins contre la grippe saisonnière restent les mêmes intégrant seulement des variations. Même après sa commercialisation, le vaccin grippe continue d'être un médicament avec de nombreuses spécificités. De par l'enjeu de santé publique, ce vaccin bénéficie de quelques dérogations par rapport aux médicaments remboursés notamment concernant la publicité qui peut être effectuée autour de ce vaccin. De plus, il a permis aux pharmaciens d'officine d'accéder à un geste médical qui était jusqu'ici réservé aux médecins, infirmiers et sages-femmes, la vaccination.

Membres du jury :

Président : Madame Anne-Catherine PERROY, Professeur des Universités, Faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur : Monsieur Alban DHANANI, Professeur Associé, Faculté de pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Madame Valentine SZCZAPA, Docteur en pharmacie, La Grande Pharmacie, Dieppe.