



## AVIS

### Recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v

Séance extraordinaire du 7 septembre 2009

#### 1. Pandémie grippale A(H1N1)2009<sup>1</sup>

Depuis le début de l'alerte, l'épidémie de grippe A(H1N1)2009 s'est étendue sur tous les continents en quelques semaines :

- 24 avril 2009 : alerte de l'OMS sur la survenue de cas humains de grippe A(H1N1)2009 confirmés virologiquement avec transmission inter humaine au Mexique et aux Etats-Unis. Le virus isolé est un virus émergent susceptible d'être à l'origine d'une pandémie du fait de l'existence d'une transmission inter humaine identifiée (le premier cas de l'épidémie A(H1N1)2009 a été identifié *a posteriori* à la date du 17 mars) ;
- 27 avril 2009 : trois premiers cas en Europe.
- L'OMS relève successivement les niveaux d'alerte pandémique de 3 à 4 le 26 avril ; de 4 à 5 le 27 avril.
- 29 avril 2009 ; propagation du virus en Europe, après l'Espagne et la Grande-Bretagne, l'Allemagne, l'Autriche et la Suisse sont touchés ;
- En France : passage le 30 avril 2009 en situation 5A du plan pandémique français ;
- 2 mai 2009 : apparition du virus en Asie (Corée du Sud et Hong Kong) ;
- A partir du 8 mai 2009 : le nombre des cas déclarés aux Etats-Unis et au Mexique est devenu plus difficile à suivre car ces pays ont abandonné progressivement la surveillance individuelle au profit d'une surveillance de type grippe saisonnière ;
- 2 juin 2009 : premier cas avéré sur le continent africain (Egypte).
- 11 juin 2009 : l'OMS décide le passage en phase 6. L'état de pandémie est déclaré.

La mise en alerte des systèmes de veille sanitaire dans de nombreux pays a ainsi permis de suivre la diffusion de l'épidémie et d'observer l'évolution rapide du nombre des cas et de pays touchés. Une circulation communautaire du virus est rapportée dans de nombreux pays.

Il est à noter que la grippe à virus A(H1N1)v, initialement appelée grippe porcine par l'OMS, a également été nommée, par différentes institutions internationales, grippe nord-américaine, grippe mexicaine ou grippe nouvelle avant que l'OMS ne recommande le nom de grippe pandémique A(H1N1)2009.

<sup>1</sup> A(H1N1)v identifie le virus émergent.

A ce jour :

- En métropole, la circulation du virus est avérée mais reste limitée<sup>2</sup>. Le nombre de consultations en médecine de ville pour grippe clinique augmente depuis plusieurs semaines d'après les données du Réseau Sentinelle de l'Inserm, même si le seuil épidémique n'a pas été atteint à ce jour. En semaine 35, ce nombre était estimé à 36 000, soit un excès d'environ 30 000 consultations par rapport à la moyenne historique pour la même semaine depuis 1984. Cet excès inclut les consultations liées au virus A(H1N1)v ainsi que la probable augmentation du recours aux soins des personnes atteintes d'un syndrome grippal en raison de la médiatisation de la situation épidémiologique liée à la circulation de ce nouveau virus. Cependant cette estimation ne prend pas en compte les formes cliniques moins symptomatiques, notamment les patients présentant une fièvre inférieure ou égale à 39°C.
- Dans les communautés d'outre mer, l'activité grippale continue d'augmenter en Martinique, alors qu'elle diminue en Guadeloupe. Sur l'île de la Réunion, (actuellement en saison hivernale) l'activité grippale en médecine libérale poursuit son augmentation et est très supérieure à l'activité maximale observée à la même période au cours des cinq dernières années.
- Dans l'ensemble des territoires français de l'océan pacifique (Nouvelle-Calédonie, Polynésie française et Wallis et Futuna), l'épidémie de grippe A (H1N1)2009 progresse fortement actuellement en hiver austral, saison propice à la diffusion des virus grippaux.

D'après les données internationales et nationales disponibles à ce jour, les tableaux cliniques des cas de grippe vont d'une atteinte bénigne et non fébrile des voies respiratoires supérieures à des pneumonies sévères voire mortelles. La maladie affecte principalement les sujets âgés de 5 à 50 ans. L'incidence de l'infection est la plus basse parmi les personnes âgées de 65 ans et plus [1]. Une hypothèse émise pour expliquer cette distribution inhabituelle est qu'une proportion de ces personnes est assez âgée pour bénéficier d'une mémoire immunitaire vis-à-vis de ce virus particulier par rapport au reste de la population naïve. Cette mémoire immunitaire viendrait du fait que ces sujets auraient été infectés antérieurement par un virus A(H1N1) antigéniquement dérivé du virus de la grippe espagnole H1N1 dont l'hémagglutinine partage un ancêtre commun avec l'ancêtre de l'hémagglutinine portée par les virus du lignage porcine classique et contenu dans le virus A(H1N1)v.

L'évaluation de la létalité pendant une épidémie est un exercice difficile pour trois raisons principales<sup>3</sup>. Les décès (numérateurs) sont beaucoup mieux documentés et comptés de manière plus exhaustive que les cas (dénominateurs), induisant une surestimation de la létalité. Les décès survenant de manière retardée par rapport au début de la maladie, les données disponibles un jour donné portant sur le nombre de cas et de décès notifiés ont tendance à sous-estimer la létalité. Enfin l'imputabilité d'un décès à la grippe A(H1N1)2009 est très souvent difficile à établir.

Sur la base des données actuellement disponibles, la létalité de la grippe A(H1N1)2009 apparaît actuellement modérée, proche de celle de la grippe saisonnière. Cependant, à la différence de ce qui est observé durant les épidémies saisonnières, au cours desquelles plus de 90 % des décès surviennent chez des personnes âgées, la plupart des formes graves et des décès liés à la grippe A(H1N1)2009 sont observés chez des sujets de moins de 60 ans [1]. De plus environ un tiers des décès surviennent chez des sujets sans co-morbidité associée, les femmes enceintes constituant un groupe particulièrement à risque.

---

<sup>2</sup> Cf. bulletin épidémiologique hebdomadaire InVS : [http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe\\_dossier/default.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_dossier/default.htm)

<sup>3</sup> Cf. note Dit-InVS décès A(H1N1) 2009 : [http://www.invs.sante.fr/international/notes/note\\_decès\\_grippe\\_A\\_h1n1\\_140809.pdf](http://www.invs.sante.fr/international/notes/note_decès_grippe_A_h1n1_140809.pdf)

## 2. Les moyens de réponse possible à la pandémie grippale

La possibilité de contrôler la pandémie ou de la contenir en limitant son impact nécessite la combinaison de plusieurs stratégies de lutte dès que la transmissibilité du virus dépasse un certain seuil. Un élément important conditionnant l'impact de ces mesures est la **rapidité de mise en place** de chacune des stratégies.

Les moyens sanitaires de prévention et de lutte contre la pandémie comprennent entre autres des moyens d'action de type individuel (respect des règles d'hygiène ou port d'équipements de protection...) ou des démarches de type collectif (restriction des regroupements par exemple) ainsi que l'utilisation des antiviraux et vaccins.

Les antiviraux sont destinés **en priorité au traitement curatif**. Leur utilisation préventive n'est envisagée que dans certaines situations<sup>4</sup>.

Le vaccin est le meilleur moyen de prévention contre la grippe, en termes d'efficacité et de coût. Il est rappelé que :

- Les vaccins disponibles en prévention de la **grippe saisonnière**, sont, en Europe, préparés à partir de virus cultivés sur œufs, fragmentés, inactivés, purifiés et concentrés. Ils sont trivalents (deux souches de virus influenza A et une de virus influenza B, chaque valence comprend 15 µg d'hémagglutinine) et leur composition est actualisée à chaque saison. Les vaccins classiques ne contiennent pas d'adjuvants à l'exception d'un qui comporte un adjuvant à base de squalène (émulsion lipidique) mais n'est recommandé que pour les patients de 65 ans et plus.
- D'après les données disponibles, le vaccin antigrippal saisonnier utilisé au cours de l'hiver 2008-2009 n'induit pas de protection croisée vis-à-vis du virus émergent [2].
- Il n'y a pas encore de données disponibles sur la protection croisée avec le vaccin contre la grippe saisonnière 2009-2010.

## 3. Les vaccins pandémiques

### ➤ *Rappels sur les vaccins dirigés contre le virus aviaire A(H5N1)*

L'état des lieux en matière de développement et d'enregistrement auprès de l'agence européenne du médicament (EMA) des vaccins dirigés contre le virus grippal A(H5N1) est présenté dans l'annexe 1.

La nécessité de développer très rapidement un vaccin pandémique, une fois la souche responsable connue, avait conduit l'EMA à partir de 2004 à émettre des recommandations destinées aux laboratoires développant ce type de vaccin. Ainsi, des vaccins prototype ("*Mock-up*" pandemic vaccines) ont été développés à partir des souches A(H5N1) circulant en Asie. A noter que d'autres souches « pandémiques » (H5N3 ou H9N2) ont également fait l'objet d'une évaluation dans le cadre des dossiers d'AMM.

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont développé des vaccins contenant un adjuvant de type émulsion lipidique qui contribue à majorer la réponse immunitaire humorale et cellulaire induite, à réduire la dose d'antigène vaccinal nécessaire (jusqu'à 3,75 µg d'hémagglutinine par dose) et à élargir l'éventail des souches couvertes. Une charge antigénique plus faible permet d'augmenter le nombre de doses vaccinales produites et une diminution du délai de leur mise à disposition.

Une firme a développé un vaccin produit sur cellules, basé sur virus entier sans adjuvant et contenant 7,5 µg d'hémagglutinine par dose.

Il est rappelé que les vaccins pandémiques prototype ont été définis comme ne pouvant être commercialisés que si une pandémie de grippe a été déclarée officiellement par l'OMS/EU et à la condition que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) prenne en considération la souche pandémique officiellement déclarée. A ce jour, quatre vaccins pandémiques ont obtenu

<sup>4</sup> Cf. site du ministère de la santé : <http://www.sante-sports.gouv.fr/dossiers/sante/grippe-A-H1N1/grippe-A-H1N1.html>

une AMM. En revanche, les vaccins à usage « prépandémique » pouvaient être utilisés avant la déclaration officielle d'une situation pandémique. Un seul vaccin a obtenu une AMM dans l'indication « immunisation active contre le sous-type A(H5N1) du virus de la grippe ». Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP)<sup>5</sup> a émis, dans un avis en date du 5 septembre 2008, des recommandations sur la pertinence et le moment de l'utilisation de ce vaccin.

➤ *Les vaccins pandémiques dirigés contre le virus A(H1N1)v*

L'état des lieux en matière de développement et d'enregistrement auprès de l'agence européenne du médicament (EMA) des vaccins dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v est présenté dans l'annexe 2.

Vaccins pandémiques prototype ayant déjà obtenu une AMM pour la souche H5N1

L'enregistrement d'un vaccin pandémique A(H1N1)v se fait sous forme d'une modification du dossier des vaccins prototype A(H5N1), pour mettre à jour la composition du vaccin et les aspects liés à sa fabrication selon une procédure d'évaluation accélérée.

Les demandes de modification de trois vaccins pandémiques prototype ont été soumises par Novartis, GSK et Baxter à l'EMA, début juillet 2009. L'évaluation des données de procédé de fabrication et de production par le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) est en cours. Un avis du CHMP est prévu fin septembre. Les données cliniques chez l'adulte et l'enfant seront disponibles fin 2009-début 2010.

Vaccins pandémiques sans AMM actuelle

L'enregistrement se fait sur la base d'un dossier comprenant des données pharmaceutiques et cliniques selon une procédure d'évaluation accélérée.

➤ *Pertinence du développement et de l'utilisation d'un vaccin pandémique avec adjuvant*

L'intérêt de développer des vaccins grippaux avec adjuvant a été exacerbé par le développement des vaccins prépandémiques et pandémiques H5N1. Les adjuvants nouveaux, de type émulsion lipidique sont apparus comme des innovations majeures en :

- permettant une réponse immune, alors qu'en leur absence la réponse immune ne permettrait pas d'envisager un effet protecteur ;
- permettant de réduire sensiblement les quantités d'antigène nécessaires, et par la même, possibilité de produire plus de doses de vaccins ;
- procurant une immunité croisée face à des souches mutées.

Ces adjuvants ont déjà été utilisés en clinique puisqu'un des vaccins saisonniers en contient. Ce vaccin, réservé aux personnes âgées de plus de 65 ans a été utilisé (plus de 27 millions de sujets vaccinés dans le monde) et n'a pas entraîné d'effets adverses [3]. Un adjuvant du même type est contenu dans un des vaccins contre le papillomavirus. Peu utilisé en France, ce vaccin est utilisé en Grande Bretagne sans qu'il existe à ce jour de signal de pharmacovigilance. Par ailleurs, un essai clinique limité (130 enfants) réalisé chez l'enfant de 6 à 35 mois concernant un vaccin saisonnier contenant l'adjuvant MF-59 a confirmé la meilleure immunogénicité du vaccin adjuvé, comparé au non adjuvé, associée à un profil de tolérance comparable, y compris après administration d'une seconde dose 1 an plus tard [4].

Ainsi donc, il n'existe actuellement aucun signal permettant de craindre la survenue d'effets secondaires graves suite à l'utilisation de vaccins grippaux adjuvés. Toutefois, l'expérience reste limitée et notamment il n'existe pas de données suffisantes concernant leur utilisation chez des sujets dont le système immunitaire est immature (jeunes enfants) ou modifié (femmes enceintes, immunodéprimés). Il n'existe pas de données expérimentales sur la manière dont ces adjuvants pourraient influencer les réponses Th1 et Th2 dans ces circonstances.

---

<sup>5</sup> www.hcsp.fr.

➤ *Pertinence du développement et de l'utilisation d'un vaccin pandémique sans adjuvant*

Il existe de ce fait un consensus scientifique sur l'intérêt de disposer d'un vaccin A(H1N1)v sans adjuvant pour ces populations. Un laboratoire pourra déposer un dossier d'AMM centralisée «duplicata» de son dossier avec adjuvant mais le calendrier d'une telle procédure sera nécessairement consécutif à celui de la procédure actuelle (donc après mi-décembre 2009). Une AMM nationale française pourrait être envisagée en l'absence de souhait des Etats membres et de l'EMA d'évaluation communautaire des données.

Une mise à disposition selon l'article L3131 ou dans le cadre d'ATU de cohorte pour un vaccin sans adjuvant paraît aussi possible, sous réserve de données cliniques satisfaisantes. Toutefois, il est précisé que la quantité de doses de ce vaccin sans adjuvant sera limitée. 800 000 doses de vaccins contre le virus A(H1N1)v non adjuvé sont prévus mi-octobre. Les autres doses seront délivrées courant décembre.

Par ailleurs, un laboratoire a développé un vaccin sans adjuvant à partir d'un virus entier. Il n'existe pas, à ce jour, de données de tolérance concernant ce type de vaccins, notamment dans le même type de population que *supra*.

#### 4. Recommandations de stratégie vaccinale au niveau international (OMS, ECDC et différents pays)

Pays ou institutions	Professionnels	Population
OMS 7 juillet 2009	<b>Première priorité</b> Agents de soins de santé	<b>Puis, par ordre de priorité :</b> 1. Femmes enceintes 2. Sujets de plus de 6 mois atteints d'une affection chronique grave 3. Jeunes adultes âgés de 15 à 49 ans en bonne santé 4. Enfants en bonne santé 5. Adultes âgés de 50 à 64 ans en bonne santé 6. Adultes âgés de 65 ans et plus en bonne santé
ECDC Août 2009	1. Personnels de santé 2. Personnes ayant en charge des patients immunodéprimés 3. Personnes s'occupant de nourrissons de moins de 6 mois 4. Travailleurs essentiels	1. Personnes âgées de moins de 65 ans et présentant des affections chroniques (maladies cardiovasculaires ou pulmonaires, troubles métaboliques, maladies rénales ou hépatiques, immunosuppression maladies neurologiques ou neuromusculaire ou maladie qui altèrent l'immunité ou qui est préjudiciable à la fonction respiratoire). 2. Jeunes enfants (spécialement de moins de 2 ans) 3. Femmes enceintes 4. Enfants
USA ACIP 21 août 2009	Personnels des services de soins et des urgences qui ont des contacts directs avec des patients ou du matériel infecté	<b>Sans ordre de priorité</b> <b>1. Femmes enceintes</b> <b>2. Personnes qui vivent ou qui s'occupent de nourrissons de moins de 6 mois (parents, fratrie, garde....)</b> <b>Et, selon la disponibilité des vaccins</b> <b>Soit :</b> <b>3. Enfants âgés entre 6 mois et 4 ans</b> <b>4. Enfants et adolescents âgés de 5 à 18 ans qui ont des conditions médicales qui les exposent à un risque plus élevé de complications liées à la grippe</b> <b>Soit :</b> <b>5. Enfants âgés entre 6 mois et 24 ans</b>

		<p><b>6. Personnes âgées de 25 à 64 ans qui ont des conditions médicales qui les exposent à un risque plus élevé de complications liées la grippe</b></p> <p><b>Ensuite</b></p> <p><b>7. Personnes âgées de 65 ans et plus appartenant aux groupes à risque médicaux de la vaccination saisonnière</b></p>
<p><b>Grande-Bretagne</b> Department of health 14 août 2009</p>	<p>Professionnels de santé et médico-sociaux (social care) en première ligne</p> <p>Vaccination commence en même temps que le premier groupe à risque</p>	<p><b>Par ordre de priorité :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Personnes âgées entre 6 mois et 65 ans qui appartiennent aux groupes à risques pour le vaccin de la grippe saisonnière</b></li> <li><b>2. Femmes enceintes (selon les indications données par les laboratoires)</b></li> <li><b>3. Entourage familial des personnes immunodéprimées</b></li> <li><b>4. Personnes âgées de 65 ans et plus appartenant aux groupes à risque cliniques de la vaccination saisonnière</b></li> </ol> <p>Pas de recommandation de vacciner tous les enfants en dehors de ceux appartenant aux groupes à risque</p> <p>La recommandation de vacciner toute la population en bonne santé est en fonction de l'évolution de la pandémie et des données cliniques</p>
<p><b>Suisse</b> Commission fédérale pour les vaccinations 13 août 2009</p>	<p><b>Première priorité</b></p> <p>Professionnels de santé et Professionnels en charge des nourrissons âgés de moins de 6 mois</p>	<p><b>Puis, par ordre de priorité :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Femmes enceintes de préférence dès le 2<sup>e</sup> trimestre ou dans le post-partum</b></li> <li><b>2. Enfants dès l'âge de 6 mois et adultes jusqu'à 64 ans atteints d'affection chronique grave (maladies cardiaques ou pulmonaires, troubles métaboliques, insuffisance rénale, immunosuppression ou hémoglobinopathies)</b></li> <li><b>3. Entourage familial de ces patients et des nourrissons âgés de moins de 6 mois</b></li> </ol> <p><b>Ensuite</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>4. Personnes âgées de 65 ans et plus atteints d'une affection chronique grave (maladies cardiaques ou pulmonaires, troubles métaboliques, insuffisance rénale, immunosuppression ou hémoglobinopathies)</b></li> </ol> <p><b>Enfin</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>5. Personnes désirant se protéger</b></li> </ol>
<p><b>Pays-Bas</b> Réunion d'experts 10 août 2009</p> <p>Révision prévue en septembre</p>	<p>Personnel médical en contact direct avec les patients qui sont médicalement à risque</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Sujets qui sont médicalement à risque et pour qui la vaccination saisonnière est recommandée et toutes les personnes âgées de plus de 60 ans en bonne santé</b></li> <li><b>2. Femmes enceintes (deuxième et troisième trimestre) appartenant à un groupe médicalement à risque</b></li> <li><b>3. Membres de la famille ou soignants bénévoles de personnes qui sont hautement susceptibles de développer une maladie grave ou de mourir des suites de la grippe</b></li> </ol>

<b>Allemagne</b> Robert Koch Institut et Paul-Ehrlich Institut 30 juin 2009	<b>Première priorité</b> « personnel clé »	<b>Puis, par ordre de priorité :</b> 1. Personnes atteintes de pathologies chroniques 2. Personnes âgées 3. Reste de la population
---	---	---

## 5. Avis déjà émis par le HCSP sur les vaccins dirigés contre le virus A(H1N1)v

Dès le 11 juin 2009, considérant la survenue possible d'une pandémie due au virus grippal A(H1N1)v pendant l'automne-hiver 2009-2010 et la mise à disposition des vaccins pandémiques probablement retardée par rapport au début de la vague pandémique, le Directeur général de la santé a demandé au HCSP d'émettre un avis sur l'impact que pourrait avoir une campagne de vaccination débutant avant ou en même temps qu'une vague pandémique sur le taux d'attaque, la mortalité et la morbidité de la grippe pandémique. Il était également demandé au HCSP de se prononcer sur l'intérêt d'une obligation vaccinale contre le virus A(H1N1)v soit pour l'ensemble de la population, soit pour certaines catégories de personnels afin d'enrayer ou de réduire significativement la diffusion virale au sein de la population générale ou de certaines catégories de populations fragiles.

Dans son avis du 26 juin 2009, le HCSP s'est prononcé sur la pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v.

Du fait des délais de production et d'obtention des AMM, en particulier chez l'enfant, la disponibilité tardive des vaccins pandémiques A(H1N1)v avec adjuvant entrainera probablement une campagne de vaccination retardée par rapport au début de la vague pandémique. La question a donc été posée de l'intérêt de l'utilisation d'un vaccin monovalent sans adjuvant si ce type de vaccin pouvait être disponible plus rapidement que ceux avec adjuvant et autorisé selon la procédure dite de « variation de souche ». En conséquence, le 29 juin 2009, le Directeur général de la santé a demandé au HCSP d'émettre un avis sur l'utilisation de vaccins pandémiques sans adjuvant. Dans son avis du 8 juillet 2009, le HCSP s'est prononcé sur la pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v sans adjuvant en population générale ou dans certains groupes de populations vulnérables (enfants de moins de trois ans et femmes enceintes notamment).

## 6. Personnes exposées au risque

Classiquement, les nourrissons, les personnes âgées de 65 ans et plus, les sujets présentant des maladies chroniques sous-jacentes ou une immunosuppression sont exposés à un risque accru de décès ou de complications de la grippe saisonnière.

La vulnérabilité d'une population exposée à un virus pandémique dépend en partie du niveau d'immunité préexistant et de la proportion de sujets présentant des états pathologiques ou autres susceptibles d'accroître le risque d'une atteinte grave ou mortelle.

Selon les données disponibles :

- Les tranches d'âge les plus touchées par le virus A(H1N1)v sont celles comprises entre 5 et 50 ans ;
- La très grande majorité des cas graves et des décès sont enregistrés chez les sujets âgés de moins de 60 ans [5] ;
- La majorité des sujets décédés (entre 50 et 90 %) présentaient des pathologies sous-jacentes. Les facteurs de risques associés à la survenue du décès sont globalement identiques à ceux retrouvés pour la grippe saisonnière, à savoir la présence de maladies chroniques sous-jacentes (pathologie cardio-vasculaire, respiratoire, hépatique ou rénale, immunosuppression ou diabète). Il peut cependant exister un biais concernant le recueil de ces données par les cliniciens ne rapportant que les facteurs de risque déjà connus pour la grippe saisonnière.

- La grossesse constitue un terrain prédisposant aux complications pour la grippe A(H1N1)2009, le risque maternel est plus élevé au cours du 3<sup>e</sup> trimestre. Aux Etats-Unis, entre le 15 avril et le 18 mai 2009, 32 % des femmes enceintes infectées ont été hospitalisées. Le taux d'hospitalisation est plus élevé chez les femmes enceintes qu'en population générale (0,32/100 000 versus 0,076/100 000). La grossesse semble également apparaître comme un facteur de risque de décès. Entre le 15 avril et le 16 juin 2009, 6 des 45 décès notifiés aux Etats-Unis, par les CDC, étaient des femmes enceintes soit 13 % des décès survenus aux Etats-Unis [6] [7].
- L'obésité (avec une indice de masse corporelle (IMC) >30) ou l'obésité morbide (IMC >40) apparaît également comme un facteur de risque de décès de grippe A(H1N1)2009. Cependant la part de l'obésité et des co-morbidités qui y sont fréquemment associées reste à déterminer [1].
- La problématique spécifique des enfants reste mal connue, les données disponibles étant peu précises en matière de tranche d'âge. L'exposition au risque doit donc être principalement extrapolée à partir des données connues concernant la grippe saisonnière. Par rapport à la population générale, les nourrissons âgés de moins de 6 mois se singularisent par un excès de risque de mortalité et ceux âgés de 0 à 2 ans et surtout ceux âgés de 0 à 1 an ont un excès de risque d'hospitalisation [8] [9]. Cependant les données américaines, publiées le 4 septembre 2009, à partir des 477 décès liés au virus A(H1N1)v, notifiées aux CDC à la date du 8 août 2009, ne confirment pas, à ce stade, l'existence d'un sur-risque de décès, par rapport aux autres tranches d'âge, pour les nourrissons de moins de 6 mois sans pathologie associée [10]. Les enfants d'âge scolaire représentent les catégories de population les premières touchées et les plus touchées ainsi que la source de dissémination de la grippe dans la communauté [11].

Le début de l'épidémie ne remontant qu'à avril 2009, l'ensemble des connaissances acquises reste à compléter et à confirmer au cours des mois à venir, notamment par le suivi des épidémies en cours dans les pays de l'hémisphère Sud.

L'accès au système de soins, aux niveaux pré-hospitalier et hospitalier, et son efficacité modulent l'impact d'une pandémie. Les professionnels de santé et de secours qui y participent en première ligne sont ainsi particulièrement exposés au risque, et notamment le personnel pré et extrahospitalier.

Il est rappelé que, dans un avis en date du 14 mai 2004, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) avait émis une recommandation relative à la stratégie vaccinale en cas de pandémie grippale, en fonction des disponibilités du vaccin pandémique. Cette recommandation avait été établie en tenant compte de l'utilité sociale des groupes, de la gravité potentielle de la maladie et selon le terrain et enfin du rôle de ces groupes dans la transmission virale.

Le premier groupe identifié était celui des professionnels de santé nécessaires au maintien de l'organisation des soins. Les justifications de cette recommandation étaient les suivantes :

- rôle pivot de ces personnes dans la mise en œuvre du plan d'intervention ;
- rôle dans la réduction de la mortalité (grippe et autres pathologies) par la prise en charge des malades ;
- limitation du rôle contaminant de ces personnes vis-à-vis des sujets particulièrement à risque.



## Recommandations du Haut Conseil de la santé publique

Le Comité technique des vaccinations (CTV) s'est réuni le 3 septembre 2009, la commission spécialisée Maladies transmissibles (CsMT) le 7 septembre 2009, afin d'élaborer les recommandations suivantes du Haut Conseil de la santé publique en réponse à la saisine du Directeur général de la santé en date du 17 août 2009 (cf. annexe 3). Ces recommandations ont été élaborées à partir d'un avis du CTV et de travaux du Comité de lutte contre la grippe.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle qu'*in fine*, toutes les personnes qui désirent être vaccinées devraient pouvoir l'être.

Au vu de la probable diffusion large et rapide du virus et des délais de mise à disposition des doses de vaccins, l'objectif principal de la vaccination est la réduction du risque de formes graves et de décès de grippe plus que la maîtrise de la dynamique épidémique, qui reste néanmoins souhaitable.

Le Comité technique des vaccinations et la commission spécialisée Maladies transmissibles estiment légitime que des groupes prioritaires puissent être identifiés sur des critères autres que sanitaires. Ils estiment par contre que la détermination de groupes de personnes ou de professionnels à vacciner pour des raisons autres que sanitaires ne relève pas de leur compétence.

La mise à disposition progressive des vaccins impose l'établissement de priorités qui tiennent compte :

- de l'exposition au virus ;
- des facteurs de risque de complications graves (facteur de risque encore incomplètement connus, en partie extrapolés à partir des facteurs de risque connus pour la grippe saisonnière ;
- d'éléments éthiques [12][13].

Du fait des incertitudes et des aléas concernant :

- la pandémie : date d'apparition des vagues, potentiel évolutif et gravité,
- les vaccins : du fait de la mise à disposition échelonnée et du nombre de doses disponibles dans le temps,

les recommandations émises dans ce document doivent pouvoir être adaptées dans le temps.

En conséquence et dans l'état actuel des connaissances sur la grippe à virus A(H1N1)v, **le Haut Conseil de la santé publique recommande :**

- 1. Concernant un ordre de priorité pour la vaccination de la population française par le vaccin saisonnier et/ou les vaccins pandémiques en fonction des objectifs de chacune de ces vaccinations :**

### Pour le vaccin grippal saisonnier

Rien ne permet à ce jour d'affirmer qu'il n'y aura pas de circulation de virus grippal saisonnier. De ce fait, **les recommandations pour le vaccin grippal saisonnier existantes s'appliquent<sup>6</sup>** .

**La vaccination doit être réalisée le plus tôt possible, en particulier pour les personnels de santé, de manière à éviter au maximum que l'organisation de cette vaccination n'interfère avec la vaccination contre le virus A(H1N1)v.**

### Pour le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v

Il est recommandé de vacciner :

- **en priorité, les personnels de santé, médico-sociaux et de secours, en commençant par ceux qui sont amenés à être en contact fréquent et étroit avec des malades grippés ou porteurs de facteurs de risque.**

---

<sup>6</sup> Calendrier vaccinal 2009 - BEH n° 16-17 du 20 avril 2009 : [http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16\\_17/index.htm](http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/index.htm)

L'objectif est de protéger le système de prise en charge des malades. Une morbidité importante liée à la pandémie chez ces personnels mettrait en péril la capacité des services de santé et de secours à s'occuper des patients atteints de grippe et d'autres affections engageant le pronostic vital. En outre, ces personnels s'ils sont infectés, pourraient transmettre le virus à des patients vulnérables et être à l'origine de flambées nosocomiales. Il est nécessaire que les services de santé puissent continuer à fonctionner au fur et à mesure du déroulement de la pandémie<sup>7</sup>

- **Et par ordre de priorité, les groupes de population détaillés dans le tableau suivant :**

Groupes de population	Priorité	Objectifs
Femmes enceintes à partir du début du 2 <sup>e</sup> trimestre	1	Réduire le risque de formes graves et de décès, surtout au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse
Entourage des nourrissons de moins de 6 mois (c'est-à-dire parents, fratrie et, le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant incluant le personnel de la petite enfance en charge de ces nourrissons : stratégie de « cocooning »)*	1	Réduire le risque de formes graves et de décès chez les nourrissons de moins de 6 mois qui ne peuvent pas être vaccinés
Nourrissons âgés de 6-23 mois avec facteur de risque	1	Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des nourrissons atteints de pathologies chroniques sévères (cf. annexe 4)
Sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteur de risque	2	Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des personnes atteintes de pathologies chroniques sévères (cf. annexe 4)
Nourrissons âgés de 6-23 mois sans facteur de risque	3	Réduire la transmission et le risque de formes graves et de décès
Sujets âgés de 65 ans et plus avec facteur de risque	3	Réduire le risque de formes graves et de décès (cf. annexe 4)
Sujets âgés de 2-18 ans sans facteur de risque**	4	Réduire la transmission
Sujets âgés de 19 ans et plus sans facteur de risque	5	Réduire le risque de formes graves et de décès

\*Cette priorité pourra être revue si une absence de sur-risque de décès chez les nourrissons de moins de 6 mois sans co-morbidité se confirme.

\*\* en fonction des circonstances épidémiologiques et de la disponibilité des vaccins pandémiques (si l'objectif est de contribuer à freiner la dynamique épidémique), ce groupe est susceptible d'être considéré avec un ordre de priorité plus élevé.

<sup>7</sup> OMS 24 juillet 2009

Le Haut Conseil de la santé publique confirme et précise ses recommandations antérieures<sup>8</sup> privilégiant l'utilisation de vaccins ne contenant pas d'adjuvant :

- pour les enfants âgés de 6 mois à 23 mois,
- les femmes enceintes,
- pour les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin contenant un adjuvant (transplantations allogéniques d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques, maladies auto-immunes sévères touchant des organes centraux).

Toutefois, la balance bénéfice-risque de l'administration d'un vaccin avec adjuvant à ces catégories de population devra être réévaluée en fonction des données à venir d'immunogénicité des vaccins non adjuvés, des données à venir d'immunogénicité et de tolérance des vaccins adjuvés, et de l'évolution des caractéristiques cliniques de la grippe pandémique.

En cas d'indisponibilité du vaccin contre la grippe A(H1N1)2009 fragmenté sans adjuvant, le HCSP recommande d'utiliser un vaccin contre la grippe pandémique avec adjuvant :

- pour les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre,
- pour les nourrissons de 6 à 23 mois avec facteur de risque.

Il ne recommande pas l'utilisation d'un vaccin avec adjuvant en l'absence de données cliniques :

- pour les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée (cf. supra),
- pour les nourrissons âgés de 6 à 23 mois sans facteur de risque. Dans ce cas, les nourrissons ne pouvant pas être vaccinés, le HCSP recommande de vacciner leur entourage immédiat (parents, fratrie, et le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant).

Il conviendra de faire en sorte que le médecin ou l'équipe médicale qui prend en charge les personnes avec facteur de risque puisse les signaler si elles n'ont pas été identifiées par le dispositif de vaccination.

**La vaccination des professionnels de la filière porcine n'est pas recommandée de manière prioritaire** : le virus A(H1N1)v qui a émergé en avril 2009 est un réassortant qui dérive de deux virus porcins [14]. Toutefois, ce virus n'a jamais été isolé directement chez le porc. Dans un seul cas, ce nouveau virus A(H1N1)v a été isolé à partir de cochons d'élevage au Canada, consécutivement à la contamination des animaux par des personnels de la filière qui étaient infectés. Par ailleurs, dans ce seul cas documenté, les animaux présentaient une forme cliniquement atténuée de la grippe, et aucun cas de transmission secondaire à l'homme n'a été observé. Il n'y a eu donc à ce jour qu'un seul cas de transmission de l'homme vers l'animal, et aucun cas de transmission de l'animal à l'homme. Dans ces conditions, il apparaît que les élevages porcins ne présentent pas de vulnérabilité particulière à ce virus, et qu'ils ne jouent pas un rôle amplificateur de l'épidémie. La vaccination de la filière porcine n'apparaît donc pas comme prioritaire.

## 2. Concernant le schéma vaccinal à adopter avec le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v :

Le schéma vaccinal de base (validé dans les essais cliniques des vaccins pandémiques A(H5N1)) comporte actuellement l'administration de **deux doses espacées de 21 jours**. Un intervalle de 21 jours est recommandé entre deux injections vaccinales afin de permettre l'induction de la réponse immunitaire au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine et l'amplification nécessaire des effecteurs immuns pour atteindre un pic au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> semaines. En effet un surdosage antigénique pendant ces périodes comporte un risque de régulation négative de la réponse immune. Il n'est donc pas recommandé de raccourcir ce délai entre deux doses d'un vaccin anti-H1N1v. Par contre, un allongement de ce délai jusqu'à 6 mois ne réduit pas l'efficacité de la vaccination mais retarde la protection.

<sup>8</sup> Avis du HCSP 8 juillet 2009.

Plusieurs types de vaccins vont être disponibles. A ce jour, un sujet vacciné doit recevoir 2 doses du même vaccin.

La vaccination devant être organisée dans des centres dédiés, ces centres ne devront pas réserver les doses de vaccins nécessaires à l'administration de la seconde dose mais planifier cette administration en fonction des livraisons prévues afin de vacciner le plus rapidement possible la plus grande partie de la population.

Toutefois, les données d'immunogénicité à venir des vaccins pandémiques A(H1N1)v pourraient faire reconsidérer le schéma vaccinal si la première dose permettait l'obtention de taux d'anticorps compatibles avec un effet protecteur.

**Une quantité limitée de vaccins monodose sera disponible. Ils seront réservés plus particulièrement aux personnes à risque qui ne peuvent pas bénéficier des dispositifs collectifs de vaccination.**

**La vaccination pourra être proposée aux sujets déclarant avoir déjà été atteints de la grippe A(H1N1)2009, sauf si celle-ci a été confirmée biologiquement.**

### **3. Concernant l'intervalle à respecter entre l'administration d'un vaccin saisonnier et d'un vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v pour les populations auxquelles une double vaccination serait proposée :**

**La vaccination dirigée contre la grippe saisonnière doit être effectuée selon le programme prévu et appliquée aux personnes à risque ciblées par les recommandations antérieures<sup>9</sup>.**

Les principes de co-administration ou d'administration rapprochée (théoriquement envisageables) de deux vaccins inactivés totalement indépendants au plan antigénique ne peuvent s'appliquer à 2 vaccins grippaux en l'absence de donnée disponible sur l'immunogénicité et la tolérance. Or aucune donnée permettant d'exclure l'existence d'interférence (en matière d'immunogénicité ou de tolérance) entre le vaccin saisonnier et les vaccins pandémiques A(H1N1)v n'est actuellement disponible. Un intervalle de 21 jours est donc recommandé entre les injections de vaccin saisonnier et le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v. L'absence de réactivité croisée des anticorps anti-hémagglutinine A (HA) des virus H1N1 saisonniers et variant ne permet pas d'exclure une réactivité croisée au niveau des autres déterminants antigéniques des virus H1N1, particulièrement des cibles des réponses cellulaires auxiliaires nécessaires à l'induction et l'amplification de la réponse anticorps anti-HA. Ces deux vaccins ne peuvent être considérés comme étant totalement indépendants et une diminution de l'intervalle entre ces 2 vaccins pourrait induire des phénomènes de régulation négative de l'induction de la réponse vaccinale anti-H1N1.

**Tant que des données ne sont pas disponibles, le HCSP ne recommande pas de co-administration (au cours de la même séance et en deux points du corps différents) d'un vaccin grippal saisonnier et d'un vaccin pandémique A(H1N1)v.**

**Le HCSP recommande que le vaccin grippal saisonnier soit administré en premier et le plus rapidement possible aux sujets pour qui cette vaccination est recommandée et qu'un intervalle minimal de 21 jours soit respecté entre l'administration d'une dose du vaccin saisonnier<sup>10</sup> et l'administration de la première dose de vaccin pandémique A(H1N1)v.**

**En cas d'impossibilité de respecter le délai de 21 jours entre l'administration du vaccin saisonnier et du vaccin pandémique A(H1N1)v, l'administration du vaccin pandémique A(H1N1)v devient prioritaire.**

**Les autres vaccinations du calendrier vaccinal, en particulier celles des enfants et des adolescents, doivent être poursuivies. En l'absence de données, les co-administrations (au cours**

<sup>9</sup> Calendrier vaccinal 2009 - BEH n° 16-17 du 20 avril 2009 : [http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16\\_17/index.htm](http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/index.htm)

<sup>10</sup> Il est rappelé que le schéma pour le vaccin grippal saisonnier en primo-vaccination est de deux doses chez les enfants de moins de 9 ans n'ayant pas été infectés ou vaccinés, la seconde dose devant être injectée au moins quatre semaines plus tard.

de la même séance et en deux points du corps différents) avec le vaccin pandémique A(H1N1)v doivent être évitées. Par contre, dans le cas d'une administration successive entre le vaccin pandémique A(H1N1)v et tout autre vaccin non grippal du calendrier vaccinal, dès lors qu'ils ne sont pas administrés le même jour, il n'y a pas lieu de respecter un délai particulier entre l'administration de ces deux vaccins.

**4. Concernant les critères à prendre en compte pour démarrer une campagne de vaccination contre le virus A(H1N1)v :**

La campagne de vaccination contre le virus pandémique devra démarrer le plus rapidement possible, dès que les vaccins seront disponibles et utilisables.

**5. Concernant les spécificités éventuelles de la vaccination contre le virus pandémique pour les populations vivant dans les territoires situés outre-mer (POM, COM, DOM) ou pour les Français vivant à l'étranger :**

Il n'existe actuellement aucun argument qui permette d'émettre des recommandations spécifiques pour les populations vivant dans les territoires situés outre-mer (POM, COM, DOM) ou pour les Français vivant à l'étranger.

**6. Concernant les critères épidémiologiques, cliniques ou de pharmacovigilance pouvant amener à une révision ou un arrêt de la stratégie vaccinale contre le virus pandémique :**

La balance bénéfico-risque de la vaccination doit faire l'objet de réévaluations périodiques et rapprochées. Ainsi, la stratégie vaccinale pourrait être révisée (modification des ordres de priorité, ajout ou retrait de certaines catégories), y compris jusqu'à l'arrêt de la vaccination pour tout ou partie de la population et pour un ou plusieurs vaccins, en fonction de l'évolution des données :

- épidémiologiques (pourcentage de la population atteinte) et cliniques (fréquence de la maladie, de l'hospitalisation et du décès, en fonction de l'âge et du terrain) ;
- de pharmacovigilance (issues du plan national de gestion des risques mis en place par l'Afssaps) ;
- d'efficacité clinique.

Il n'est pas possible à ce stade de prédéfinir des seuils compte tenu notamment des incertitudes sur l'évolution de la pandémie et sur l'évaluation des nouveaux vaccins

**Le HCSP précise qu'il pourrait être amené à réaliser des ajustements en fonction de nouveaux éléments qui pourraient apparaître.**

Le Comité technique des vaccinations a tenu séance le 3 septembre 2009. Dix-neuf membres qualifiés votant sur les vingt inscrits étaient présents : quatre n'ont pas participé au vote ni à la délibération finale (quatre conflits d'intérêts). Le texte a été approuvé par treize votants et deux membres se sont abstenus.

La Commission spécialisée maladies transmissibles a tenu séance le 7 septembre 2009. Quinze membres qualifiés votant sur les dix-neuf inscrits étaient présents : deux n'ont pas participé au vote ni à la délibération finale (deux conflits d'intérêts). Le texte a été approuvé à l'unanimité des votants, soit treize votants.

## Références

- [1] CDC Use of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR 2009 Aug 21; 58;1-8.
- [2] CDC MMWR 2009 May 22.
- [3] Schultze V et al. Safety of MF59TM adjuvant. Vaccine 2008 ; 26 : 3209-22.
- [4] Vesikari T et al Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF 59 adjuvant. Pediatr Infect Dis J 2009 ; 28 : 563-71.
- [5] Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 Influenza 2009. Eurosurveillance 2009 Aug 20; 14 : 33.
- [6] Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet 2009 ;374 :451–8.
- [7] Bhat N, Wright JG, Broder KR. Influenza- associated deaths among children in the United States, 2003-2004. N Engl J Med 2005; 353: 2559-67.
- [8] Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. N Engl J Med 2000; 342: 225-31).
- [9] Carrat F, Flahault A, Boussard E, Farran N, Dangoumau L, Valleron AJ. Surveillance of influenza-like illness in France. The example of the 1995/1996 epidemic. J Epidemiol Comm Health 1998; 52 Suppl 1: 32S-38S.
- [10] CDC Surveillance for Pediatric Deaths Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection -United States, April-August 2009. MMWR September 4, 2009 / 58(34);941-947.
- [11] [CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\), 2009. MMWR 2009;58\(No. RR-8\).](#)
- [12] Questions d'éthique soulevées par une possible pandémie, Avis n° 106, Comité consultatif national d'éthique.
- [13] Espace Ethique AP-HP : Identification des principaux enjeux éthiques relatifs à la vaccination A H1N1 2009 document communiqué au Haut Conseil de la santé publique, juillet-août 2009 : <http://www.espace-ethique.org/fr/grippe.php>.
- [14] Garten RJ et al Science. 2009 Jul 10;325(5937):197-201.
- Avis du CSHPF relatif à la stratégie vaccinale en cas de pandémie grippale, en fonction des disponibilités du vaccin adapté au virus pandémique - 14 mai 2004.
- Avis du HCSP relatif à la menace de pandémie grippale, pertinence de l'utilisation d'un vaccin pré-pandémique dirigé contre le virus grippal A(H5N1) - 5 septembre 2008.
- Avis du HCSP sur la pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v [v pour variant] - 26 juin 2009.
- Avis du HCSP sur la pertinence de l'utilisation d'un vaccin monovalent, sans adjuvant, dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v [v pour variant] - 8 juillet 2009
- Plan national de prévention et de lutte « Pandémie grippale » n° 150 /SGDN/PSE/PPS du 20 février 2009. Disponible sur le site : [http://www.grippeaviaire.gouv.fr/IMG/pdf/PLAN\\_PG\\_2009.pdf](http://www.grippeaviaire.gouv.fr/IMG/pdf/PLAN_PG_2009.pdf)
- Guideline de l'EMA disponible sur le site :  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/498603en.pdf>  
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/pandemicinfluenza/novelflu.htm#Updateon12June2009>

## Annexe 1

Etat des lieux du développement et de l'enregistrement auprès de l'EMA  
des vaccins prototypes dirigés contre le virus grippal A(H5N1) en juin 2009

Nom du vaccin Laboratoire	Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)				Point de développement
	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant	
<b>Vaccins ayant une AMM A(H5N1)</b>					
<b>Vaccins pandémiques</b>					
<i>AMM sous circonstances exceptionnelles</i> : commercialisés en cas de déclaration officielle de pandémie de grippe par l'OMS/EU et à la condition que le titulaire de l'AMM prenne en considération la souche pandémique officiellement déclarée.					
<b>DARONRIX</b> GSK	virion entier cultivé sur œuf	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	15 microgrammes pour 0,5 ml	Sels d'aluminium	AMM : 21/03/07
<b>FOCETRIA</b> Novartis Vaccines	antigènes de surface cultivé sur œuf	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7.5 microgrammes pour 0,5 ml	MF59C.1	AMM : 02/05/07
<b>PANDEMRIX</b> GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03	AMM : 20/05/08
<b>CELVAPAN</b> Baxter	virion entier cultivé sur cellules Vero	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7.5 microgrammes pour 0,5 ml	sans	AMM : 04/03/09

**NB** : tous ces vaccins ont le même schéma vaccinal consistant en deux doses administrées par voie intramusculaire (IM) avec un intervalle d'au moins trois semaines.

## Annexe 2

Etat des lieux du développement et de l'enregistrement auprès de l'EMA  
des vaccins dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v

Nom du vaccin Laboratoire	Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)			
	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant
<b>FOCETRIA</b> Novartis Vaccines	antigènes de surface cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	7.5 microgrammes pour 0,5 ml	MF59C.1
<b>PANDEMRIX GSK</b>	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03
<b>CELVAPAN</b> Baxter	virion entier cultivé sur cellules Vero	A/California/7/2009	7.5 microgrammes pour 0,5 ml	sans
<b>Q-Pan H1N1</b> GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03
<b>HUMENZA</b> Sanofi Pasteur	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	ASF03
<b>PANENZA</b> Sanofi Pasteur	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	15 microgrammes pour 0,5 ml	sans





## Annexe 3

---

Ministère de la Santé et des Sports

---

Direction Générale de la Santé  
*Professeur Daniel Camus*  
et  
*Sous-direction risques infectieux*

---

Paris, le 17 Août 2009

**Saisine adressée à**  
**Monsieur le Président du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)**  
**pour Monsieur le Président du Comité Technique des Vaccinations (CTV)**

Monsieur le Président,

Considérant :

- La recommandation du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, du 14 mai 2004, relative à la stratégie vaccinale en cas de pandémie grippale, en fonction des disponibilités du vaccin adapté au virus pandémique, établie en tenant compte de la gravité potentielle de la maladie selon le terrain, de l'utilité sociale des groupes et du rôle de ces groupes dans l'épidémiologie. Il était mentionné que cette recommandation était susceptible d'être modifiée, y compris pendant la pandémie, en fonction de l'évolution des connaissances, notamment en ce qui concerne les groupes à risques de formes grave de la maladie ;
- Le rapport du Haut Conseil de Santé Publique du 5 septembre 2008, basé sur le rapport du Groupe de travail du 28 Août 2008 concernant la pertinence de l'utilisation d'un vaccin dirigé contre un virus grippal A(H5N1) à potentiel pandémique, où figurent :
  - o une revue de la littérature sur l'impact de la vaccination sur une pandémie grippale,
  - o l'état d'avancement des travaux des firmes productrices de vaccins, concernant la mise au point de vaccins pré-pandémiques et pandémiques (H5N1),
  - o les stratégies préventives basées sur l'utilisation des vaccins afin de protéger les personnes ayant des contacts fréquents ou prolongés avec des produits potentiellement contaminés par un virus A(H5N1), d'une part, et les professionnels ayant des contacts avec des malades ou des cas suspects, d'autre part ;
- L'avis du Haut Conseil de Santé Publique du 26 juin 2009 relatif à la pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A/(H1N1) v, dans lequel, en l'état actuel des connaissances, le Comité technique des vaccinations :
  - o recommande l'utilisation, si possible avant ou le plus tôt possible après le début de la circulation active du virus A(H1N1) v en France, d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v chez l'adulte de 18 à 60 ans, dans le cadre de l'AMM actuelle et sous réserve de la modification de dossier suite à la variation de souche,
  - o recommande l'utilisation, si possible avant ou le plus tôt possible après le début de la circulation active du virus en France, d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v chez les enfants de 3 à 18 ans et au fur à mesure de la disponibilité des résultats d'essais cliniques dans les différentes tranches d'âges, au cas où l'AMM actuelle évoluerait pour inclure les enfants,
  - o souligne que la mise en œuvre d'une vaccination au-delà du 30<sup>e</sup> jour suivant le début de la circulation active du nouveau virus A(H1N1) v en France n'aurait aucun impact sur l'évolution

- de la pandémie, quelle que soit la population ciblée, mais garderait tout son intérêt à titre de protection individuelle,
- rappelle que le degré d'efficacité clinique de la vaccination pandémique est, à ce jour, incertain et qu'elle peut ne procurer qu'une protection incomplète contre le virus pandémique. Par ailleurs, le Comité technique des vaccinations recommande que la balance bénéfice/risque de la vaccination par un vaccin pandémique soit évaluée régulièrement par les experts du Comité de lutte contre la grippe en fonction des données nouvelles (données épidémiologiques, cliniques et virologiques ; données de tolérance et d'immunogénicité sur les vaccins ; données réglementaires),
  - demande qu'une pharmacovigilance active soit mise en place par l'Afssaps,
  - estime inopportun que les vaccins pandémiques puissent faire l'objet d'une obligation vaccinale ;
- Le rapport du Comité de Lutte contre la Grippe, du 18 décembre 2008, relatif à la stratégie d'utilisation d'un vaccin pré-pandémique dirigé contre le virus grippal A(H5N1) où est présenté, sur la base d'un travail de modélisation, l'impact attendu de différentes stratégies vaccinales en fonction des populations ciblées, de l'efficacité des vaccins avec ou sans recours à la fermeture des écoles ;
  - L'avis du Haut Conseil de Santé Publique, du 8 juillet 2009, relatif à la pertinence de l'utilisation d'un vaccin monovalent, sans adjuvant, dirigé contre le virus grippal A/(H1N1)v où il est indiqué, notamment, que :
    - dans une situation pandémique, proposer aux enfants âgés de plus de 3 ans le vaccin avec adjuvant évalué chez l'adulte pourrait être une solution acceptable, y compris dans le cadre d'une autorisation d'utilisation par décision des Autorités nationales de santé. Au dessous de cet âge, l'option à retenir serait de proposer un vaccin sans adjuvant. Cette position devra être revue en fonction des données d'immunogénicité et de tolérance de ce type de vaccin et de la sévérité de la maladie,
    - les mêmes considérations que pour l'enfant âgé de moins de 3 ans s'appliquent à la femme enceinte dont le système immunitaire est modifié,
    - à ce jour, il n'est pas envisagé de vacciner les enfants de moins de six mois pour lesquels une protection indirecte pourrait être procurée par l'immunisation de l'entourage immédiat,
    - l'intérêt de la vaccination des personnes de plus de 60 ans à l'aide d'un vaccin avec ou sans adjuvant est discutable, car ces personnes semblent actuellement peu affectées par la grippe à virus A(H1N1)v et certaines d'entre elles pourraient bénéficier d'une mémoire immunitaire résiduelle ;
  - Le rôle de suivi assuré par l'Institut de Veille Sanitaire sur la dynamique de la pandémie et de prospective quant à une augmentation sensible du nombre de cas de sujets infectés par le virus A/(H1N1)v à partir de l'automne prochain (vague pandémique) et à une épidémie de grippe saisonnière aux virus A/H1N1, A/H3N2 et B lors de l'automne-hiver prochain ;
  - Le rôle de l'Afssaps quant au suivi :
    - de la production, de la qualité et de la sécurité des vaccins dirigés, d'une part, contre le virus A/(H1N1)v et, d'autre part, contre les virus saisonniers,
    - des délais de livraison des vaccins A/(H1N1)v et d'obtention de leurs AMM, qui pourraient conduire à une disponibilité des vaccins après le début de la vague pandémique ;
  - Le rôle des organismes d'assurance maladie dans l'identification des groupes de personnes, au sein de leurs bases de données ;
  - Le rapport du groupe de travail interministériel « Allocation d'un vaccin antigrippal pandémique » (joint en annexe) ;
  - La commande par l'Etat français de 94 millions de doses de vaccins dirigés contre le virus A/(H1N1)v, dont le calendrier indicatif de livraison pourra être affiné lors de votre échange du 24 août avec les laboratoires producteurs de vaccins :

## LIVRAISONS ATTENDUES DES VACCINS

GSK	50 millions de doses
Novartis	16 millions de doses
Sanofi-Pasteur	28 millions de doses

- La possibilité pour le HCSP/CTV d'appuyer son avis sur les travaux du Comité de lutte contre la grippe

Reconnaissant l'absence actuelle de données sur l'immunogénicité des vaccins en cours de production,

Je vous demande de bien vouloir, après avoir pris connaissance des données que pourront vous fournir les fabricants concernés, l'Afssaps, l'InVS et la CNAMTS, dans leur domaine de compétences respectives, me faire part de vos avis concernant :

1. un ordre pour la vaccination de la population française par les vaccins A/(H1N1)v et saisonniers, en fonction des objectifs prioritaires de la vaccination (protection individuelle, réduction de morbi-mortalité, réduction de la transmission virale - y compris à travers l'utilité de vacciner les éleveurs de la filière porcine) de la disponibilité des vaccins, des informations disponibles sur les vaccins et de la faisabilité liée à l'identification des groupes de personnes dans les bases de données de l'assurance maladie,
2. le schéma vaccinal à adopter avec le vaccin A/(H1N1)v, en fonction des groupes de population à vacciner, apportant des réponses aux questions suivantes : une ou deux doses, intervalle possible entre les doses, utilisation de vaccins adjuvés ou non,
3. l'intervalle à respecter entre l'administration d'un vaccin saisonnier (normalement disponible fin septembre) et d'un vaccin A/(H1N1) pour des populations auxquelles une double vaccination saisonnière et pandémique serait proposée,
4. les critères à prendre en compte pour débiter la campagne de vaccination, ces critères pouvant varier en fonction des groupes de population à vacciner, du bénéfice/risque attendu et du décalage pouvant exister entre le début d'une vague pandémique et la mise à disposition des vaccins,
5. les critères épidémiologiques, cliniques ou de pharmacovigilance qui pourraient amener à une révision de stratégie, y compris un arrêt de la vaccination pour tout ou partie de la population,
6. les spécificités éventuelles de la vaccination contre le virus A/(H1N1) v pour les populations vivant dans les zones outre-mer et, sous réserve de faisabilité, pour les français qui résident à l'étranger.

Je souhaiterais que la remise de vos avis prenne en compte les résultats de l'audition des laboratoires, programmée le 24 août, et que votre rapport soit inscrit à l'ordre du jour du Comité Technique des Vaccinations, le plus tôt possible en septembre, en sachant que, compte tenu de l'évolution de la situation, ces avis pourront faire l'objet d'une actualisation fin septembre.

**Pr Didier Houssin**

Pièces jointes :

- Rapport « Allocation d'un vaccin antigrippal pandémique »
- Effectifs des groupes de population

## Annexe 4

### Populations estimées à risque de complications lors d'infection par le virus grippal pandémique A(H1N1)v

- Nourrissons, en particulier ceux atteints d'une des pathologies suivantes <sup>11</sup>:
  - dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes ; bronchodilatateurs ; diurétiques),
  - cardiopathie cyanosante ou hémodynamiquement significative,
  - prématurés d'âge gestationnel < 32 SA,
  - mucoviscidose,
  - malformation des voies aériennes supérieures, des voies aériennes inférieures, malformation pulmonaire ou de la cage thoracique,
  - pathologie pulmonaire interstitielle chronique,
  - pathologie neuromusculaire,
  - anomalies acquises ou congénitales de l'immunité ;
- Enfants et adolescents (jusqu'à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique ;
- Femmes enceintes, en particulier à partir du 2ème trimestre de grossesse ;
- Personnes, y compris enfants et femmes enceintes, atteintes d'une des pathologies suivantes :
  - affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ;
  - cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ;
  - néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ;
  - accident vasculaire cérébral invalidant, formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ;
  - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytose ;
  - diabète insulino-dépendant ou non-insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ;
  - immunodépression y compris les transplantés, néoplasie sous-jacente et déficits immunitaires cellulaires, infection par le VIH, asplénies anatomiques ou fonctionnelles.

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

Le 7 septembre 2009

#### Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)

---

<sup>11</sup> Les facteurs de risque de grippe grave ont été définis à partir des recommandations de l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) et de celles de la Fédération Française des Pédiatres néonatalogues pour la prescription du Synagis®.