



AVIS

Actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur l'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v

28 octobre 2009

Suite à la saisine du Haut Conseil de la santé publique le 13 octobre 2009¹ par le directeur général de la santé, le Comité technique des vaccinations (CTV) et la Commission spécialisée Maladies transmissibles (CsMT) se sont réunis, respectivement le 15 et le 23 octobre 2009, afin de préciser la stratégie de vaccination contre le virus A(H1N1)v pour les femmes enceintes. Ils ont également examiné la stratégie de vaccination pour les nourrissons âgés de 6 à 23 mois avec facteurs de risque et celle pour les personnes atteintes de dysfonctionnement inné ou acquis du système immunitaire.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle l'avis du 2 octobre 2009 et l'ordre des priorités recommandé².

1. Schéma vaccinal à adopter avec le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v

Il est rappelé que le schéma vaccinal de base [validé dans les essais cliniques des vaccins pandémiques A(H5N1)] comportait l'administration de **deux doses espacées de 21 jours**.

Plusieurs types de vaccins vont être disponibles. A ce jour, un sujet pour lequel l'administration de deux doses est nécessaire doit recevoir **deux doses du même vaccin**.

Il était prévu que ce protocole serait révisé en fonction des données à venir d'immunogénicité des différents vaccins et dans les différentes tranches d'âge.

L'analyse par le CHMP en date du 23 octobre 2009 des dossiers des deux vaccins Pandemrix® et Focetria® comportant un adjuvant montre que la réponse immune à ces vaccins atteint les critères d'immunogénicité définis par l'Agence européenne du médicament (EMA) après l'administration d'une seule dose, dans la tranche d'âge de 18 à 60 ans. «The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) at the European Medicines Agency has reviewed early data from clinical studies for the three authorised pandemic vaccines. The Committee concluded that its recommendations adopted in September, that the three vaccines be preferably used as two doses, at least three weeks apart, be maintained. However, for Pandemrix and for Focetria, the limited data currently available indicate that one dose may be sufficient in adults»

L'Agence européenne du médicament (EMA) a également précisé dans un communiqué de presse en date du 25 septembre 2009 que la stratégie de vaccination était décidée par chaque Etat-membre : «Vaccination strategies are decided by the government in each EU Member State, taking into account the information provided by the Agency for each vaccine».

La position récente de l'AFSSAPS à ce sujet est que « l'efficacité et le rapport bénéfice/risque des vaccins Focetria® et Pandemrix® sont établis avec un schéma à deux doses dans toutes les

¹ Annexe 1.

² Annexe 2

tranches d'âge autres que les nourrissons de moins de 6 mois. Des données récentes issues d'essais cliniques avec le vaccin pandémique tendent à montrer que les résultats d'immunogénicité obtenus après une dose chez l'adulte sain de 18 à 60 ans sont conformes aux critères de protection immunitaire définis à l'échelon européen avec les vaccins grippaux. Ces résultats préliminaires demandent toutefois à être confirmés par les données complémentaires attendues dans les semaines à venir avant d'envisager de pouvoir conclure que l'administration d'une seule dose offre une protection suffisante face au virus pandémique ».

Ces éléments étant considérés, le Haut Conseil de la santé publique estime :

- qu'adopter un schéma vaccinal à une dose permettra plus rapidement de protéger, même partiellement, une partie plus importante de la population, stratégie qui s'est révélée efficace dans les études de modélisation ;
- qu'il sera possible de compléter la vaccination au cas où la stratégie vaccinale à une dose s'avérerait ne pas procurer une immunogénicité suffisante, au vu des résultats complémentaires des essais cliniques en cours ;
- cette stratégie permet d'éviter d'administrer des doses non nécessaires dans l'hypothèse inverse où une dose s'avérerait procurer une immunogénicité suffisante.

En conséquence,

Le Haut Conseil de la santé publique recommande un schéma à une dose pour les adultes de 18 à 60 ans, à l'exception des personnes de cette tranche d'âge atteintes de dysfonctionnement inné ou acquis du système immunitaire³ pour lesquelles il existe des recommandations spécifiques (cf. ci-dessous).

La nécessité d'administration d'une deuxième dose de vaccin sera considérée en fonction des données complémentaires à venir concernant l'immunogénicité des vaccins, la durée de protection qu'ils confèrent, ainsi que la durée de la pandémie.

Lors de la séance du Commission spécialisée Maladies transmissibles du 23 octobre 2009, onze membres qualifiés votant sur les dix-neuf inscrits étaient présents lors du vote de ce texte. Parmi les onze membres, un n'a participé ni au vote ni à la délibération finale (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur dix votants dix voix pour.

Ce point a fait l'objet d'un vote électronique par le Comité technique des vaccinations (28/10/09) : douze membres qualifiés votant sur les vingt inscrits ont répondu. Parmi les douze membres, un est exclu du vote (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur onze votants onze voix pour.

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.

Par ailleurs, il est souhaitable de réserver des doses du vaccin produit sur cellules (cf. annexe 2) pour les personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques aux traces de résidus présents dans les vaccins produits sur œufs⁴.

Le HCSP rappelle que la vaccination sera proposée aux sujets déclarant avoir déjà été atteints d'une grippe A(H1N1)2009 n'ayant pas été confirmée biologiquement.

2. Stratégie de vaccination

³ Excepté les personnes présentant une infection par le VIH bien contrôlées.

⁴ Selon le résumé des caractéristiques des produits, les contre-indications à ces vaccins sont les antécédents de réactions anaphylactiques (c'est-à-dire mettant en jeu le pronostic vital) aux traces de résidus (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine) présents dans ces vaccins.

Selon l'Institut de veille sanitaire (Bulletin Grippe 68 au 27 octobre 2009), en France métropolitaine, une nette augmentation des recours aux soins pour grippe clinique en ville se poursuit en Île-de-France et touche également, de façon moindre, les plus grands centres urbains. Le nombre hebdomadaire de cas de grippe A(H1N1)2009 hospitalisés est en augmentation. Cette augmentation a été plus importante en Île-de-France (+ 77 %) que dans les autres régions (+ 19 %). Le nombre de signalements de cas hospitalisés en réanimation ou soins intensifs continue à croître. En semaine 43, 76 patients ont été hospitalisés, dont 22 cas graves⁵. Ces éléments confirment l'intensification de l'épidémie de grippe A (H1N1) 2009 sur le territoire métropolitain.

Le Haut Conseil de la santé publique confirme donc que la balance bénéfice-risque est en faveur du démarrage de la vaccination en commençant par les professionnels de santé et les populations identifiées en priorité 1.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle qu'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.

Le déclenchement des campagnes de vaccination comportant une levée de restriction de la vaccination avec un vaccin contenant un adjuvant pour certaines populations dépend de la balance bénéfice-risque. Cette balance est réévaluée régulièrement d'une part, en fonction des données épidémiologiques concernant la circulation du virus A(H1N1)2009 et l'impact en termes de formes cliniques graves dans ces populations, et d'autre part en fonction du calendrier de mise à disposition du vaccin sans adjuvant.

- **Femmes enceintes**

- ***Femmes enceintes au premier trimestre de grossesse***

Les données disponibles [1] ne montrent pas de sur-risque lié à la grippe pandémique pour les femmes enceintes au premier trimestre de grossesse par rapport à la population générale.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas cette vaccination pour les femmes enceintes lors du premier trimestre de grossesse.

Cependant il recommande de vacciner avec un vaccin fragmenté sans adjuvant et au premier trimestre de grossesse, les femmes enceintes présentant des facteurs de risque.

- ***Femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse***

Le Haut Conseil de la santé publique précise ses recommandations antérieures (avis du 2 octobre 2009) privilégiant l'utilisation d'un vaccin fragmenté sans adjuvant contre la grippe A(H1N1)2009 pour les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse, en précisant qu'en cas d'indisponibilité de ce vaccin fragmenté sans adjuvant, alors que les données épidémiologiques justifieraient une vaccination urgente, ces personnes pourraient être vaccinées avec un vaccin contenant un adjuvant.

Au vu de l'analyse des données de l'Institut de veille sanitaire⁶, il apparaît que la situation épidémiologique actuelle ne justifie pas encore une vaccination urgente. En conformité avec l'avis du 2 octobre 2009, les conditions qui pourraient conduire à l'utilisation d'un vaccin avec adjuvant chez les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre ne sont donc pas réunies. Ceci concerne également les femmes enceintes, professionnelles de santé, à partir du deuxième trimestre de grossesse.

Cependant, il conviendrait que la vaccination des femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse puisse débiter dès la mise à disposition du vaccin fragmenté sans adjuvant dès lors qu'il aura été enregistré par les agences compétentes.

⁵ Un cas grave est défini comme un patient confirmé A (H1N1) 2009 ayant fait un passage en réanimation, en soins intensifs, ou un patient confirmé A (H1N1) 2009 décédé.

⁶www.invs.sante.fr : bulletin grippe.

Par contre, le Haut Conseil de la santé publique recommande que les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre qui présentent des facteurs de risque, puissent bénéficier du vaccin avec adjuvant en attente de la mise à disposition du vaccin fragmenté sans adjuvant, qui reste cependant privilégié.

Lors de la séance du Comité technique des vaccinations du 15 octobre 2009 seize membres qualifiés votant sur les vingt inscrits ont assisté à la réunion. Parmi les seize membres, deux n'ont participé ni au vote ni à la délibération finale (deux conflits d'intérêts). Résultat du vote : sur quatorze votants treize voix pour et une abstention.

Lors de la séance du Commission spécialisée Maladies transmissibles du 23 octobre 2009 dix membres qualifiés votant sur les dix-neuf inscrits étaient présents lors du vote de ce texte. Parmi les dix membres, un n'a participé ni au vote ni à la délibération finale (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur neuf votants neuf voix pour.

• **Nourrissons de 6 à 23 mois**

Le Haut Conseil de la santé publique précise ses recommandations antérieures (avis du 2 octobre 2009) privilégiant :

- l'utilisation d'un **vaccin fragmenté sans adjuvant** pour les **nourrissons âgés de 6 mois à 23 mois**,
- et, en cas d'indisponibilité d'un vaccin fragmenté sans adjuvant alors que les données épidémiologiques justifieraient une vaccination urgente :
 - l'utilisation d'un **vaccin avec adjuvant** pour les **nourrissons de 6 à 23 mois_avec facteur de risque**,
 - La **vaccination de l'entourage immédiat** (parents, fratrie, et le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant), des **nourrissons âgés de 6 à 23 mois sans facteur de risque**, pour qui le vaccin avec adjuvant n'est pas recommandé.

A ce jour, au vu de l'augmentation de la circulation virale et du fait de la différence de la balance bénéfico-risque chez le nourrisson, le Haut Conseil de la santé publique recommande que les nourrissons de 6 à 23 mois qui présentent des facteurs de risque⁷ puissent bénéficier, dès que possible, du vaccin avec adjuvant, conformément à l'AMM, en attente de la mise à disposition du vaccin fragmenté sans adjuvant, qui reste cependant privilégié.

Ce point a fait l'objet d'un vote électronique par le Comité technique des vaccinations (28/10/09) douze membres qualifiés votant sur les vingt inscrits ont répondu. Parmi les douze membres, un est exclu du vote (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur onze votants neuf voix pour, un contre et une abstention.

Ce point a fait l'objet d'un vote électronique par la Commission spécialisée Maladies transmissibles (28 octobre 2009) quinze membres qualifiés votant sur les dix-neuf inscrits ont répondu. Parmi les quinze membres, deux sont exclus du vote (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur treize votants treize voix pour.

• **Personnes atteintes de dysfonctionnement du système immunitaire inné ou acquis**

Faisant suite à l'avis du 2 octobre⁸ le Haut Conseil de la santé publique précise, ce jour, la stratégie d'utilisation des vaccins pandémiques pour les personnes, adultes et enfants, atteintes de dysfonctionnement du système immunitaire inné ou acquis⁹, après concertation avec des experts de différentes sociétés savantes concernées :

- **Adultes atteints de pathologies oncologiques et hématologiques**

⁷ Cf. § ci-dessous pour les enfants âgés de 6 à 23 mois atteints de dysfonctionnement du système immunitaire inné ou acquis.

⁸ Ce protocole s'applique aux transplantations allo ou auto géniques.

⁹ La nécessité de l'administration de deux doses de vaccins ne concerne que les patients sous traitement immunosuppresseur.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande pour les adultes atteints de pathologies oncologiques et hématologiques :

- de vacciner avec un vaccin contenant un adjuvant,
- avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle,
- si possible, au moins 15 jours avant et au minimum 7 jours après une cure de chimiothérapie.

○ **Adultes ayant bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques⁸**

Le Haut Conseil de la santé publique recommande pour les adultes ayant bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques :

- de vacciner avec un **vaccin contenant un adjuvant**,
- avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle,
- le délai entre la greffe et la vaccination est fonction de la situation épidémique :
 - si la circulation du virus A(H1N1)v est peu active, la vaccination sera réalisée 3 mois après la greffe,
 - si la circulation du virus est intense, la vaccination interviendra dès la sortie d'aplasie post greffe ;
- **Les sujets transplantés présentant une pathologie auto-immune induite par la greffe** (purpura thrombopénique, lupus) devraient être vaccinés avec un **vaccin fragmenté sans adjuvant**. En l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ils ne seront pas vaccinés. La vaccination de l'entourage est alors recommandée.

○ **Enfants atteints de pathologies oncologiques et hématologiques**

Le Haut Conseil de la santé publique recommande pour les enfants atteints de pathologies oncologiques et hématologiques :

- **âgés de 6 mois à 23 mois :**
 - vaccination avec un **vaccin fragmenté sans adjuvant**,
 - avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle,
 - si possible, au moins 15 jours avant et au minimum 7 jours après une cure de chimiothérapie,
 - en l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ils ne seront pas vaccinés. La vaccination de l'entourage est alors recommandée.
- **âgés de 24 mois et plus :**
 - vaccination avec un **vaccin contenant un adjuvant**,
 - avec dans tous les cas un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle,
 - si possible, au moins 15 jours avant et au minimum 7 jours après une cure de chimiothérapie.

○ **Enfants ayant bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques**

Le Haut Conseil de la santé publique recommande pour les enfants ayant bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques datant de plus de 3 mois et de moins de 5 ans :

- S'ils sont âgés de 6 mois à 23 mois :
 - la vaccination avec un vaccin fragmenté sans adjuvant,
 - avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle,
 - en l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ils ne seront pas vaccinés. La vaccination de l'entourage est alors recommandée.
- S'ils sont âgés de 24 mois et plus :
 - la vaccination avec un vaccin contenant un adjuvant,

- avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle.

Le HCSP ne recommande pas la vaccination des enfants transplantés depuis moins de 3 mois, en raison de la faible immunogénicité du vaccin dans cette situation. **Il recommande la vaccination de l'entourage immédiat.**

○ ***Enfants et adultes atteints de déficits immunitaires héréditaires***

Le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas la vaccination des personnes atteintes de déficit complet en lymphocyte B, du fait de l'absence attendue de réponse immunitaire.

Pour les autres déficits immunitaires héréditaires, le Haut Conseil de la santé publique recommande :

- de vacciner les enfants âgés de 6 mois à 23 mois avec un vaccin fragmenté sans adjuvant, selon un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle. En l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ces enfants ne seront pas vaccinés, la vaccination de l'entourage est donc recommandée ;
- de vacciner les enfants âgés de 24 mois et plus et les adultes avec un vaccin contenant un adjuvant, selon un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle.

○ ***Personnes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe***

La vaccination n'est pas recommandée avant trois mois post greffe.

Chez les sujets transplantés d'organe depuis plus de 3 mois, le Haut Conseil de la santé publique recommande :

- de vacciner avec un vaccin fragmenté sans adjuvant,
- avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle,
- avec un délai entre la greffe et la vaccination qui est fonction de la situation épidémique :
 - si la circulation du virus A(H1N1)v est peu active, la vaccination sera réalisée 6 mois après la greffe ;
 - si la circulation du virus est intense, la vaccination interviendra 3 mois après la transplantation ;
- qu'en l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ces sujets ne soient pas vaccinés. La vaccination de l'entourage est alors recommandée,
- qu'en raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination des sujets transplantés sous immunosuppresseurs, leur entourage immédiat soit vacciné, que le sujet lui-même soit vacciné ou non.

○ ***Personnes atteintes de maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur***

Par mesure de précaution et bien qu'aucun risque n'ait été signalé avec l'utilisation d'un vaccin avec adjuvant, **le Haut Conseil de la santé publique recommande** que :

- les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire ou d'une maladie auto-immune systémique telle que listée dans l'ALD 21 et 25 (formes graves de vascularites systémiques, périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive, sclérose en plaques) soient vaccinées :
 - avec un vaccin fragmenté sans adjuvant,
 - selon un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle,
 - en l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ces personnes ne seront pas vaccinées. La vaccination de l'entourage est alors recommandée.
- Pour les personnes sous traitements immunosuppresseurs, atteintes de rhumatisme inflammatoire, de maladies inflammatoires chroniques intestinales ou d'autres maladies auto-immunes, la vaccination pourra être réalisée :

- avec un vaccin contenant un adjuvant, après avis de l'équipe médicale qui le suit,
- et selon un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle.

○ **Personnes infectés par le VIH**

Le Haut conseil de la santé publique recommande que :

- pour les personnes présentant une infection par le VIH non contrôlée par le traitement antirétroviral, la vaccination soit réalisée avec un vaccin contenant un adjuvant, selon un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle ;
- pour les personnes présentant une infection par le VIH bien contrôlée sous traitement antirétroviral, la vaccination soit réalisée avec un vaccin contenant un adjuvant, selon le même schéma que la population générale ;
- les enfants de moins de 2 ans ayant une infection par le VIH soient vaccinés avec un vaccin fragmenté sans adjuvant. Si le vaccin n'est pas disponible la vaccination de l'entourage immédiat est recommandée.

Enfin, le Haut Conseil de la santé publique recommande fortement de vacciner l'entourage immédiat des personnes recevant un traitement immunosuppresseur (y compris les transplantés) ou une chimiothérapie ainsi que des personnes ayant un déficit immunitaire héréditaire.

Dans les tous les cas où la vaccination avec le vaccin fragmenté sans adjuvant est seulement recommandée, et que ce vaccin n'est pas disponible, il est recommandé de vacciner l'entourage immédiat de ces personnes.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande que si les personnes atteintes de dysfonctionnement du système immunitaire inné ou acquis sont vaccinées en centre de vaccination, un contact soit pris avec les équipes médicales qui les suivent. Ces personnes seraient idéalement vaccinées par ces équipes elles-mêmes au sein de l'hôpital où elles sont suivies.

Pour l'ensemble des recommandations pour les immunodéprimés, lors de la séance du Comité technique des vaccinations, seize membres qualifiés votant sur les vingt inscrits ont assisté à la réunion. Parmi les seize membres, deux n'ont pas participé. Résultat du vote : sur quatorze votants quatorze voix pour.

Lors de la séance du Commission spécialisée Maladies transmissibles du 23 octobre 2009, onze membres qualifiés votant sur les dix-neuf inscrits ont assisté à la réunion. Parmi les onze membres, un n'a participé ni au vote ni à la délibération finale (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur dix votants dix voix pour.

3. 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 antérieures¹⁰.

Un intervalle de 21 jours est recommandé entre les injections de vaccin saisonnier et le vaccin dirigé contre le virus pandémique. Les 21 jours correspondent à l'intervalle minimal pour la stabilisation de la réponse immunitaire.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle :

- sa recommandation antérieure d'administrer en premier le vaccin grippal saisonnier et le plus rapidement possible aux sujets pour lesquels cette vaccination est recommandée et qu'un intervalle minimal de 21 jours soit respecté entre l'administration d'une dose du vaccin saisonnier¹¹ et l'administration de la première dose de vaccin pandémique A(H1N1)v.

¹⁰ Calendrier vaccinal 2009. BEH n° 16-17 du 20 avril 2009 : http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/index.htm

¹¹ 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.

- si la disponibilité du vaccin pandémique s'avère possible dans un délai inférieur à 3 semaines, l'administration du vaccin pandémique devient prioritaire. Le vaccin saisonnier sera reporté après la dernière dose du vaccin pandémique.
- que les autres vaccinations du calendrier vaccinal, en particulier celles des enfants et des adolescents, doivent être poursuivies¹² en évitant les co-administrations. Cependant, une administration rapprochée est possible avec un délai minimum de 24 heures à respecter entre l'administration de ces vaccins.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle enfin que :

- la campagne de vaccination contre le virus pandémique A(H1N1)v devra démarrer le plus rapidement possible, dès que les vaccins seront disponibles et utilisables ;
- la balance bénéfice-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.

Le Haut Conseil de la santé publique précise qu'il pourrait être amené à réaliser des ajustements en fonction de nouveaux éléments qui pourraient apparaître.

Référence

[1] Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy ? Vaccine (2009), doi:10.1016/J.Vaccine;2009.03.079.

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

Le 28 octobre 2009

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

¹² Cf. avis du HCSP du 7 septembre 2009.



Annexe 1

Ministère de la Santé et des Sports

Direction Générale de la Santé

Paris, le 13 octobre 2009

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

Objet : Stratégie de vaccination contre le virus A(H1N1)v pour les femmes enceintes.

Monsieur le Président,

Dans votre avis du 2 octobre 2009 relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v, vous indiquez, en page 3 : « À ce jour, le Haut Conseil de la santé publique estime que la balance bénéfice-risque est en faveur du démarrage de la vaccination en commençant par les professionnels de santé et les populations identifiées en priorité 1.

Le Haut Conseil de la santé publique précise ses recommandations antérieures privilégiant l'utilisation d'un vaccin fragmenté sans adjuvant pour : les enfants âgés de 6 mois à 23 mois, les femmes enceintes, 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).

Il rappelle toutefois que 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 sans adjuvant, des données à venir d'immunogénicité et de tolérance des vaccins avec adjuvant, ainsi que de l'évolution des caractéristiques cliniques de la grippe pandémique.

En cas d'indisponibilité d'un vaccin fragmenté sans adjuvant contre la grippe A(H1N1)2009, alors que les données épidémiologiques justifieraient une vaccination urgente, le Haut Conseil de la santé publique recommande d'utiliser un vaccin avec adjuvant : pour les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse, pour les nourrissons de 6 à 23 mois avec facteur de risque, pour les personnes transplantés médullaires.

Les recommandations concernant les autres types de transplantation seront émises après consultation des sociétés savantes concernées.

Cette recommandation d'utilisation d'un vaccin avec adjuvant au lieu d'un vaccin sans adjuvant sera élaborée en fonction de l'évolution des données épidémiologiques notamment au moment de la livraison des premiers vaccins. »...

Compte tenu des éléments nouveaux suivants concernant :

- Le point de situation épidémiologique réalisé par l'Institut de veille sanitaire, en date du 6 octobre 2009 ;

- La fixation du démarrage de la campagne de vaccination contre le virus grippal A(H1N1)v dans les établissements de santé avec un vaccin adjuvé à partir du 19 octobre prochain, certaines des professionnelles concernées pouvant être enceintes ;
- La possibilité de pouvoir disposer, à partir du 20 novembre prochain, d'un vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v, fragmenté et non adjuvé, et bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché selon une procédure décentralisée ;

Je vous demande de bien vouloir me faire part de vos recommandations de vaccination concernant les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse, en indiquant notamment :

- dans quels cas vous recommandez la vaccination pour ces femmes enceintes avec le vaccin adjuvé dès le 19 octobre ;
- dans quels cas vous recommandez d'attendre, pour la vaccination de ces femmes enceintes, un vaccin fragmenté non adjuvé, la disponibilité de celui-ci n'étant possible qu'à partir du 20 novembre.

Je vous serais reconnaissant de bien vouloir examiner cette saisine dans les plus brefs délais, si possible demain et au plus tard mercredi matin.

Pr Didier Houssin

Annexe 2

Ordre de priorité pour la vaccination contre la grippe A(H1N1)2009

Le Haut Conseil de la santé publique maintient son avis du 7 septembre 2009 :

- Pour le vaccin grippal saisonnier, le HCSP confirme les recommandations existantes¹³.
- Pour le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v, il recommande 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.
L'objectif est de les protéger, de protéger le système de prise en charge des malades, d'éviter de transmettre le virus à des patients vulnérables et des flambées nosocomiales.
 - Ainsi que, 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 ^e trimestre	1	Réduire le risque de formes graves et de décès, surtout au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse
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)
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
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)
Sujets âgés de 65 ans et plus avec facteur de risque**	3	Réduire le risque de formes graves et de décès (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 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

*La mise en priorité 1 de cette catégorie de population repose sur l'existence d'un sur-risque de décès en période d'exposition aux virus de la grippe saisonnière. Les données actuellement disponibles provenant des pays ayant déjà connu une vague épidémique à virus A(H1N1) ne confirment pas cette hypothèse. Toutefois, une incertitude demeure sur le risque potentiel de sévérité accrue de la grippe pandémique A(H1N1)2009 en période hivernale dans les pays de l'hémisphère nord du fait d'une co-circulation virale avec le virus respiratoire syncytial (VRS), les parainfluenzavirus et le rhinovirus.

**La plus faible incidence de grippe A(H1N1)2009 chez les personnes âgées de 65 ans et plus, malgré une létalité importante parmi elle, fait qu'à ce jour cette population contribue très faiblement aux décès. Cependant, la co-circulation de plusieurs agents infectieux au moment du pic de la pandémie (pneumocoque, VRS...) pourrait conduire à une mortalité accrue dans cette tranche d'âge entraînant une modification des priorités de vaccination.

***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.

¹³ Calendrier vaccinal 2009 - BEH n° 16-17 du 20 avril 2009 : http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/index.htm

Annexe 3

Avis du Committee for medicinal products for human (CHMP) et résumé des caractéristiques des produits

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/focetria/spc/emea-spc-h385fr.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/D-H1N1%20single%20PDFs/SPC/emea-spc-h832pu17fr.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celvapan/62290809en.pdf>

Vaccins contre la grippe A(H1N1)2009 ayant obtenu une AMM ou un avis favorable du Committee for Medicinal Products for human Use (CHMP)

	Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)				Schéma de vaccination		Point de développement
	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant			
FOCETRIA Novartis Vaccines	antigènes de surface cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	7,5 microgrammes pour 0,5 ml	MF59C.1	Adultes 18-60 ans ¹⁴	2 doses de 0,5 ml – J0-J21	AMM 29 septembre 2009
					Enfants/adolescents de 6 mois à 17 ans	2 doses de 0,5 ml – J0-J21	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	
PANDEMRIXGSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03	Adultes 18-60 ans	De préférence 2 doses de 0,5 ml – J0-J21 Possibilité une dose unique	AMM 29 septembre 2009
					Adultes de plus de 60 ans	2 doses de 0,5 ml – J0-J21	
					Enfants/adolescents de 10 à 17 ans	De préférence 2 doses de 0,5 ml – J0-J21 Possibilité une dose unique	
					Enfants de 3 à 9 ans	2 doses de 0,25 ml – J0-J21 (moitié dose adultes)	
					Enfants de 6 mois à 3 ans	2 doses de 0,25 ml – J0-J21 (moitié dose adultes)	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	

¹⁴ Les nouvelles données d'immunogénicité sont satisfaisantes pour l'utilisation d'une dose chez l'adulte sain.

CELVAPAN Baxter	virion entier cultivé sur cellules Vero	A/california/7/2009	7.5 microgrammes pour 0,5 ml	Sans	Adultes 18-60 ans	2 doses de 0,5 ml – J0-J21	Avis favorable du CHMP 1 ^{er} octobre 2009
					Enfants/adolescents de 6 mois à 17 ans	2 doses de 0,5 ml – J0-J21	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	

Etat des lieux du développement des vaccins dirigés contre le virus grippal A(H1N1) en septembre 2009

	Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)			
	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant
HUMENZA Sanofi Pasteur	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	ASF03
PANENZA Sanofi Pasteur	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	15 microgrammes pour 0,5 ml	Sans
Q-Pan H1N1 GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03
CELTURA	virion entier cultivé sur cellules			MF59C.1

Annexe 4

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

- Enfants de moins de 2 ans, atteints d'une des pathologies suivantes¹⁵:
 - 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 2^e trimestre de grossesse ;
- Personnes, y compris 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 ;
 - maladies métaboliques à risque d'être décompensées par une infection aigüe y compris 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 et traitement immunosuppresseur.

¹⁵ 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®.