

AVIS

relatif aux caractéristiques des futurs vaccins pandémiques

11 juillet 2013

Dans un avis en date du 12 juillet 2012 complété par un avis du 25 avril 2013 [1], le Haut Conseil de la santé publique a précisé les stratégies à adopter en cas de survenue d'une nouvelle pandémie grippale. Il a notamment proposé des scénarii de stratégies vaccinales en fonction de la gravité clinique de la maladie et de la transmissibilité du virus.

Dans une saisine complémentaire, en date du 22 février 2013, le Directeur général de la santé demande au HCSP d'émettre un avis portant sur les caractéristiques des vaccins et notamment sur :

- la composition en particulier la présence d'un adjuvant ;
- le mode de culture viral ;
- la forme pharmaceutique et la voie d'administration.

La réponse à cette saisine mérite une expertise approfondie comportant notamment une revue extensive des données concernant les vaccins pandémiques utilisés dans le monde durant la pandémie de 2009 à virus A(H1N1)pdm2009. Toutefois, l'émergence du virus A(H7N9) ayant une potentialité à devenir pandémique justifie la nécessité d'une réponse urgente. En effet, l'analyse des protéines de ce virus d'origine aviaire montre que les virus A(H7N9) détectés chez les cas humains présentent plusieurs marqueurs moléculaires associés à l'adaptation à l'homme, dont la capacité d'attachement aux récepteurs cellulaires humains.

D'une manière générale, le Haut Conseil de la santé publique rappelle que, dans l'éventualité d'une nouvelle pandémie, les choix en matière de vaccins dépendront largement des décisions des organismes internationaux et notamment de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et, pour l'Europe, de la Commission européenne et de l'Agence européenne des médicaments (EMA)

Le HCSP a pris en considération

1. La composition des vaccins et la présence d'un adjuvant

Les vaccins pandémiques sont *a priori* des vaccins monovalents dirigés exclusivement contre la souche en cause.

➤ *Types de vaccins et d'adjuvants utilisés durant la pandémie grippale de 2009*

Certains pays, comme les Etats-Unis, la Chine et l'Australie n'ont utilisé que des vaccins sans adjuvant.

En Europe, tous les pays ont principalement utilisé des vaccins contenant un adjuvant.

Trois vaccins ont été utilisés en pratique :

- Le vaccin Pandemrix®, de loin le plus utilisé dont l'adjuvant était l'AS03, émulsion d'huile dans l'eau. Cet adjuvant n'avait jamais été utilisé auparavant.
- Le vaccin Focetria® dont l'adjuvant était le MF59, émulsion d'huile dans l'eau. Cet adjuvant était utilisé depuis plusieurs années dans un vaccin grippal saisonnier trivalent.

- Le vaccin Celvapan® ne contenait pas d'adjuvant mais présentait la particularité d'être un vaccin à virion entier cultivé sur cellules Véro (et non pas sur œuf), ce qui devait permettre une meilleure immunogénicité. Son utilisation semble avoir été marginale.

Le Canada a utilisé à la fois des vaccins sans adjuvant et le vaccin Arépanrix® contenant l'adjuvant ASO3, proche du vaccin Pandemrix®.

En France, le HCSP a dès juillet 2009 (avis du 8 juillet 2009 [2]) exprimé sa volonté de pouvoir utiliser un vaccin dépourvu d'adjuvant dans certaines catégories de population (notamment femmes enceintes, jeunes enfants). Ceci a permis le développement puis l'enregistrement du vaccin Panenza® par le biais d'une procédure décentralisée à laquelle ont adhéré d'autres pays (Espagne, Luxembourg, Belgique, Allemagne, Italie). En France, 4,1 millions de doses de Pandemrix® ont été utilisées contre 1,6 million de doses de vaccin Panenza® et environ 100 000 doses de Focetria® et 7 000 doses de Celvapan®.

➤ *Immunogénicité comparée des vaccins avec et sans adjuvant*

L'immunogénicité a été évaluée. Les paramètres immunologiques suivants ont été évalués conformément aux recommandations du CHMP :

- Critères européens d'évaluation des vaccins grippaux (CPMP/BWP/214/96)**

| | 18 à 60 ans | > 60 ans |
|--|-------------|----------|
| Séroconversion * ou augmentation significative † des titres en anticorps (SCR) | >40 % | >30 % |
| Rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps ‡ (GMTR) | >2,5 | >2,0 |
| Proportion de sujets présentant des titres en anticorps ≥ 40 (1/dil) [§] (SPR) | >70 % | >60 % |

Pour les sujets présentant un titre pré vaccinal < 10 (l/dil), proportion de sujets présentant un titre post vaccinal ≥ 40 (l/dil) par la méthode d'inhibition de l'hémagglutination (IHA).

† Pour les sujets présentant un titre pré vaccinal ≥ 10 (l/dil), proportion de sujets présentant une augmentation \geq facteur 4 après la vaccination.

‡ Rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (titres post et pré-vaccinaux).

§ Proportion de sujets atteignant un titre post-vaccinal ≥ 40 (l/dil).

- Données issues des études réalisées avec le vaccin A(H5N1) contenant l'adjuvant ASO3**

Les études réalisées chez les sujets âgés de 18-60 ans et de plus de 60 ans [3-5], comparant l'immunogénicité du vaccin A(H5N1), souche A/VietNam/1194/2004 NIBRG-14 avec adjuvant ASO3 et sans adjuvant, ont montré que les trois critères du CHMP

- n'étaient pas satisfaits 3 semaines après administration d'une dose de vaccin avec adjuvant ou sans adjuvant ;
- étaient satisfaits après 2 doses du vaccin contenant l'adjuvant ASO3 administrées à 3 semaines d'intervalle ;
- n'étaient pas tous satisfaits après 2 doses du vaccin sans adjuvant.

- Immunogénicité des vaccins A(H1N1)pdm2009v avec et sans adjuvant**

Données issues des études réalisées avec le vaccin A(H1N1)pdm2009v contenant AF03 comme adjuvant

Les études réalisées [6-7] ont montré que les trois critères du CHMP :

1/ chez les adultes, sujets âgés, enfants/adolescents âgés de 3-17 ans, comparant l'immunogénicité du vaccin A(H1N1), souche A/California/07/2009, étaient satisfaits 3 semaines après administration d'une dose de vaccin avec adjuvant AF03 ou sans adjuvant ;

2/ chez les enfants âgés de 6 mois à 35 mois :

- étaient satisfaits 3 semaines après administration d'une dose de vaccin avec adjuvant ;
- n'ont pas tous été satisfaits pour les enfants âgés de 6 mois à 35 mois après 1 dose de vaccin sans adjuvant ;
- étaient satisfaits après 2 doses du vaccin sans adjuvant administrées à 3 semaines d'intervalle pour les enfants âgés de 6 mois à 35 mois.

▪ **Données issues des études réalisées avec le vaccin A(H1N1)pdm2009v contenant MF59c comme adjuvant**

Les études réalisées, chez les adultes âgés de 18-60 ans, comparant l'immunogénicité du vaccin A(H1N1), souche A/California/07/2009 avec adjuvant MF59 et sans adjuvant, ont montré que les trois critères du CHMP étaient satisfaits 3 semaines après administration d'une dose de vaccin avec adjuvant ou sans adjuvant [8] (Tableau en Annexe 1).

➤ **Efficacité comparée des vaccins avec et sans adjuvant**

Au cours de la pandémie grippale A(H1N1)pdm09, des vaccins contenant un adjuvant et sans adjuvant ont été utilisés dans plusieurs pays. En France, les vaccins contenant un adjuvant Pandemrix® (adjuvant AS03) et Focetria® (adjuvant MF59), ont été recommandés chez les personnes âgées d'au moins 6 mois, les adultes sains en dehors de la grossesse ainsi que chez certains groupes de patients présentant un déficit immunitaire¹.

Des vaccins sans adjuvant (Celvapan®, Panenza®) étaient également disponibles (Avis du HCSP du 08/09/2009 relatif à la pandémie grippale [9]).

Les travaux portant sur la sécurité et l'immunogénicité de ces vaccins sont très nombreux mais très peu d'études se sont intéressées à l'efficacité clinique comparée des vaccins avec et sans adjuvant.

- Dans un essai multicentrique contrôlé financé par GSK, McElhaney JE *et al.* [10] ont comparé, au cours de deux saisons grippales 2008-2009 et 2009-2010, l'efficacité d'un vaccin trivalent inactivé contenant l'adjuvant AS03 à celle d'un vaccin sans adjuvant, sur la prévention des gripes A (excluant A (H1N1)pdm09) ou B confirmées par PCR chez 43 802 participants âgés de plus de 65 ans non hospitalisés, non alités et sans pathologie aiguë.

Sur le critère de jugement principal, le vaccin contenant un adjuvant n'a pas été significativement plus efficace que le vaccin sans adjuvant : 274 *versus* 310 gripes A ou B confirmées ; efficacité relative 12,11 % [IC 95% : - 3,40 à 25,29]. De même, le vaccin contenant un adjuvant n'a pas diminué significativement le nombre d'hospitalisations pour maladie respiratoire : 84 *versus* 89 ; efficacité relative 5,95 % (- 26,72 - 30,20). Toutefois, il y a eu moins de décès toute cause confondue parmi les 21 394 participants ayant eu le vaccin contenant un adjuvant que parmi les 21 337 ayant reçu le vaccin trivalent inactivé sans adjuvant : 63 *versus* 88 ; efficacité relative 28,59 % (1,32 - 48,33). De même, il y a eu moins de pneumonies 32 *versus* 56 ; efficacité relative 43,08 % (12,13 - 63,14).

- Dans une étude observationnelle en Italie durant 3 saisons de grippe saisonnière (2006 à 2008), Mannino S. *et al* [11] ont comparé l'efficacité d'un vaccin contenant l'adjuvant MF59 à celle d'un vaccin trivalent classique pour la prévention des hospitalisations pour grippe ou des pneumonies chez des sujets âgés de plus de 65

¹ HCSP. Pandémie grippale. 22 juin 2009.

Disponible sur https://pro.mesvaccins.net/textes/hcspr20090622_H1N1.pdf (consulté le 08/07/2013).

ans. Bien que le groupe ayant reçu le vaccin contenant un adjuvant comprenait des sujets plus âgés et fragiles, le risque de pneumonie ou d'hospitalisation dans ce groupe était diminué de 25 % par rapport au groupe ayant reçu le vaccin classique (RR 0,75, IC 95% : 0,57-0,98).

- En Espagne, une étude cas-contrôle rétrospective (704 cas, 1 434 contrôles) a également comparé l'efficacité clinique du vaccin pandémique grippal A(H1N1)pdm09 versus le vaccin saisonnier sur la réduction du risque d'hospitalisation. Dans ce pays, les recommandations d'administration du vaccin pandémique ont concerné les sujets à risque de grippe grave. Selon l'âge des personnes vaccinées, les vaccins pandémiques étudiés ont été les suivants: Focetria® pour les personnes âgées de plus de 60 ans, Pandemrix® pour les patients âgés de 18 à 60 ans, Panenza® pour les femmes enceintes [12]. La composition du vaccin grippal trivalent saisonnier était celle de la saison 2009-2010. Les cas étaient définis par une hospitalisation de plus de 24 heures pour grippe liée au virus grippal A pandémique, confirmée par PCR. L'efficacité clinique en analyse multivariée ajustée sur le sex ratio, les facteurs de risque grave, l'administration ultérieure d'antibiotiques et de corticoïdes pour les sujets âgés de plus de 18 ans était de 74,2 % [IC95 : 29-90] dans le groupe de ceux vaccinés avec un des vaccins pandémiques et de 15 % [IC95 : -34-43] dans le groupe des sujets vaccinés avec le vaccin grippal saisonnier. Les résultats suivant les types de vaccins pandémiques ne sont pas présentés.
- Une méta-analyse incluant cinq études cas-contrôles dont celle incluant le réseau européen I-Move (données de France, Hongrie, Irlande, Italie, Portugal, Roumanie, Espagne, 918 cas, 1 984 contrôles) a évalué l'efficacité clinique de vaccins pandémique grippaux A contenant un adjuvant au cours de la saison 2009-2010. L'efficacité médiane varie de 69 % (60-93 %) pour la prévention des syndromes pseudo-grippaux à 90 % (IC95% : 48-100 %) pour la prévention des hospitalisations pour grippe A(H1N1) confirmée par biologie moléculaire [13,14].

Au total, les études cas contrôles montrent une efficacité globale des vaccins pandémiques proche de 70 %, avec une grande disparité des résultats suivant le critère de diagnostic (syndromes grippaux, grippe confirmée par diagnostic virologique). Peu de données sont disponibles comparant l'efficacité des vaccins pandémiques grippaux contenant un adjuvant versus sans adjuvant.

➤ ***Pharmacovigilance des vaccins pandémiques utilisés en Europe et problématique de la narcolepsie***

▪ **Bilan national de pharmacovigilance**

Dans le cadre de la campagne nationale de vaccination contre la grippe A(H1N1)pdm2009 menée durant l'hiver 2009-2010, un programme organisé et coordonné par l'Afssaps avait été mis en place avec la participation de l'ensemble des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) pour encadrer la sécurité d'emploi des vaccins grippaux pandémiques utilisés. En dehors d'un signal concernant le risque de narcolepsie [15], l'ensemble des données colligées n'a pas permis d'identifier d'alerte particulière pour les vaccins pandémiques grippaux A(H1N1) (avec ou sans adjuvant). Bien que des paresthésies ascendantes aient été régulièrement notifiées avec Pandemrix® chez l'adulte, ce suivi de pharmacovigilance n'a pas révélé d'augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré ou d'affection démyélinisante [16-18].

La prévalence de la narcolepsie est estimée à 2 060 pour 100 000 dans les pays occidentaux, avec une incidence inférieure à 1/100 000 personnes-années. En France, une analyse des données d'hospitalisation du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) pour la narcolepsie sur la période 2006 à 2009 permet d'estimer l'incidence annuelle à environ 0,5 pour 100 000 chez les enfants et environ 1,5 pour 100 000 chez les plus de 16 ans. Ceci correspondrait à environ 900 nouveaux cas de narcolepsie par an en France. Il semble y avoir une légère prédominance masculine. Dans la plupart des cas, l'âge de survenue se situe entre 15 et 25 ans.

Les données actualisées au 13 juin 2013 permettent de dénombrer 59 cas de narcolepsie (54 cas avec Pandemrix® dont 21 chez l'adulte ; 3 cas avec Panenza® chez des enfants et 2 cas pour lequel le nom du vaccin n'a pas été identifié) pour plus de 5,7 millions de personnes vaccinées dont 1,8 million de sujets âgés de moins de 17 ans, soit un taux global de notifications estimé de l'ordre de 1/100 000 vaccinés.

Les cas concernent 13 hommes et 8 femmes adultes d'âge moyen 38,6 ans (extrêmes : 19-70 ans) et 38 enfants/adolescents dont 19 garçons et 19 filles d'âge moyen 12,6 ans (extrêmes : 4-17 ans). Dans l'ensemble des cas, les résultats des tests d'enregistrement du sommeil ont confirmé le diagnostic de narcolepsie.

Chez l'adulte, 14 des 20 cas de narcolepsie notifiés après vaccination par Pandemrix® ont été associés à des épisodes de cataplexie. Le délai moyen d'apparition des premiers symptômes est de l'ordre de 4,7 mois (extrêmes : 2 j-2,5 ans) après vaccination. Des facteurs de risque pouvant expliquer la survenue de ces effets indésirables ont été retrouvés chez 8 patients (tabagisme, mononucléose infectieuse, névrite optique, hypersomnie, paraplégie partielle, sclérose en plaques, traumatisme crânien et diabète).

Quant aux enfants, 31 des 38 cas de narcolepsie notifiés après vaccination par un vaccin monovalent pandémique contre la grippe H1N1 (33 avec Pandemrix®, 3 avec Panenza® et 2 avec un vaccin pandémique A(H1N1) non précisé) ont été associés à des épisodes de cataplexie. Le délai moyen d'apparition des premiers symptômes est de l'ordre de 3,3 mois (extrêmes : 15 j-1,5 an) après vaccination. Des facteurs de risque pouvant expliquer la survenue de ces effets indésirables ont été retrouvés chez 7 patients (myasthénie, narcolepsie, maladie de Creutzfeldt-Jakob et hypersomnie/somnolence dans 4 cas).

▪ Evaluation épidémiologique du signal de narcolepsie

Au cours de l'été 2010, l'agence suédoise des produits de santé (MPA, *Medical Products Agency*) a reçu 22 notifications de cas de narcolepsie chez des enfants âgés de 12 à 16 ans, présentés comme des événements indésirables survenus un à deux mois après vaccination par Pandemrix®. Parallèlement, en Finlande, 15 cas ont été rapportés et, le 24 août, l'Institut public de santé THL (*Finnish National Institute for Health and Welfare*) a recommandé la suspension du Pandemrix® jusqu'à ce que le risque potentiel de narcolepsie ait été davantage investigué.

Les autorités finlandaises et suédoises ont alors initié des évaluations indépendantes de l'association entre la vaccination par Pandemrix® et la narcolepsie, principalement sur la population pédiatrique. Dans les deux pays, une étude de cohorte rétrospective basée sur des registres nationaux de soins et de vaccinations a été mise en place.

Etudes suédoises

Une première étude de cohorte rétrospective a été conduite dans quatre comtés suédois, couvrant environ 57 % de la population, soit 5,3 millions d'habitants, et avait pour objectif de comparer l'incidence de la narcolepsie chez des sujets vaccinés et des sujets non vaccinés, sur la période allant du 1^{er} octobre 2009 au 31 décembre 2010. La date index retenue était la date de diagnostic de narcolepsie. L'incidence de la narcolepsie chez les enfants vaccinés âgés de 19 ans était de 4,06 cas pour 100 000 personnes-années et de 0,97 cas pour 100 000 personnes-années chez les non-vaccinés, ce qui correspondait à un risque relatif de 4,19 (IC 95%: 1,76 à 12,1). Cette augmentation du risque n'a pas été retrouvée chez les adultes avec une incidence de 1,16 pour 100 000 personnes-années chez les vaccinés et 0,96 pour 100 000 personnes-années chez les non-vaccinés (RR = 1,21 (IC 95% : 0,67-2,17) [19].

Une étude de série de cas de narcolepsie avec cataplexie survenus chez des enfants et adolescents entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2010 a également été menée en Suède (n=87 cas confirmés, date index principale : date des premiers symptômes). Les résultats ont montré que l'incidence de la narcolepsie avait augmenté après le début de la période pandémique avec un pic au dernier trimestre 2009, et au premier semestre 2010. De plus, l'incidence de la narcolepsie avec cataplexie était près de sept fois plus

élevée chez les sujets vaccinés par rapport aux non-vaccinés (4,2 pour 100 000 et 0,64 pour 100 000 respectivement, HR=6,6 (IC 95% : 1,1-14,5)). L'incidence était plus élevée dans les trois mois suivant la vaccination, 14,1/100 000 par rapport à 1,3/100 000 au-delà des trois premiers mois [20].

Etude finlandaise

Une étude de cohorte rétrospective comparative a également été conduite en Finlande entre le 1^{er} janvier 2009 et le 15 août 2010. La cohorte était composée de 915 854 sujets âgés de 4 à 18 ans à l'entrée dans la cohorte. La date index principale était la date du premier contact médical pour somnolence diurne excessive. Les résultats finaux ont mis en évidence un taux d'incidence de 9,0 pour 100 000 chez les enfants vaccinés et 0,7 pour 100 000 chez les non-vaccinés (RR=12,7 (IC 95% : 6,1-30,8)) dans cette population [21].

Autres pays

La Norvège, l'Irlande ou encore le Royaume-Uni ont également initié des études afin d'évaluer ce signal au niveau national.

Dans l'étude de cohorte norvégienne conduite chez des enfants âgés de 4 à 19 ans, sur une période à risque de 120 semaines après le début de la campagne de vaccination, un HR=11,6 statistiquement significatif a été retrouvé [22].

En Irlande, une étude de cohorte rétrospective a été mise en place afin de comparer l'incidence de la narcolepsie chez des sujets vaccinés par rapport à des non-vaccinés, entre le 1^{er} avril 2009 et le 31 décembre 2010 (date index principale : date de premier contact médical pour symptômes liés à la narcolepsie). L'incidence de la narcolepsie était de 5,8 (IC 95% : 3,5-9,0) pour 100 000 personnes-années chez les vaccinés et de 0,5 (IC 95% : 0,2-1,0) pour 100 000 personnes-années chez les non-vaccinés (RR= 13,0 [4,8-34,7]). Du fait du faible nombre de cas chez les adultes (n=3), le risque de narcolepsie dans cette population n'a pas pu être estimé de façon fiable [23].

En juillet 2011, la *Health Protection Agency* (HPA) a réalisé une étude afin d'évaluer le risque de narcolepsie après vaccination contre la grippe H1N1 par le vaccin avec adjuvant AS03 AH1N1 (2009) chez les enfants (4-18 ans) en Angleterre. Deux approches statistiques ont été réalisées : une analyse « Case-coverage » dans laquelle chaque cas ayant une date de début de narcolepsie entre le 01/01/2008 et le 31/07/2011 a été apparié à la population générale en fonction de l'âge et du statut « groupe à risque » sur le principe d'une étude cas-témoins et une analyse « Self-controlled case series » sur les périodes octobre 2009-décembre 2010 et octobre 2008-décembre 2010 afin d'augmenter le nombre de personnes-temps non exposées. La date des premiers symptômes de narcolepsie a été retenue comme date index principale. Une augmentation du risque de narcolepsie suivant la vaccination par Pandemrix® a été retrouvée dans cette étude (OR=14,4 (IC 95% : 4,3-48,5) pour une vaccination avant l'apparition de la narcolepsie quel que soit le délai ; OR=16,2 (IC 95% : 3,1-84,5) pour une vaccination dans les 6 mois précédant le début de la maladie). Dans l'approche « Self-controlled case series », l'incidence relative a été estimée à 9,9 (IC 95% : 2,1-47,9) pour des cas diagnostiqués au plus tard en juillet 2011 avec des premiers symptômes survenus entre octobre 2008 et décembre 2010 [24].

En juillet 2011, l'Agence européenne des médicaments (EMA), qui avait initié une réévaluation du rapport bénéfice/risque du vaccin Pandemrix® dès l'émergence du signal en août 2010, a conclu que le bénéfice restait supérieur au risque mais qu'en raison de très rares cas de narcolepsie chez les sujets âgés de moins de 20 ans, le Pandemrix® ne devait être utilisé dans cette population qu'en l'absence d'autres vaccins disponibles [25]. En parallèle, l'ECDC (*European Center for Disease prevention and control*) et l'EMA ont mandaté le réseau européen d'investigateurs VAESCO afin d'investiguer ce signal.

Etude VAESCO

Une étude cas-témoins multicentrique européenne dont l'objectif était d'étudier les facteurs de risque de narcolepsie, en particulier la grippe (grippe saisonnière, grippe A/H1N1) et la vaccination antigrippale, a été mise en place par le consortium VAESCO. Huit pays européens ont participé à l'étude : la France, le Royaume-Uni, les Pays-Bas, l'Italie, la Suède, la Finlande, le Danemark et la Norvège. Un premier volet de l'étude a également permis d'estimer l'incidence de la narcolepsie dans la population générale à partir des bases de données de sept pays européens. Les résultats ont montré que l'incidence était stable sur la période 01/01/2000–01/07/2010 et augmentait après juillet 2010. L'incidence variait avec l'âge avec un 1^{er} pic entre 15 et 30 ans et un 2^e, moins important, vers 55–75 ans. Par ailleurs, les résultats ont confirmé l'augmentation du taux d'incidence de base de la narcolepsie en Finlande et en Suède chez les enfants/adolescents âgés de 5 à 19 ans, après la mise en place de la campagne de vaccination (automne 2009) par rapport à la période précédente (période 2000-2009). La période d'étude pour le volet cas-témoins allait du 1^{er} avril 2009 au 30 juin 2010 afin de s'affranchir d'un éventuel biais suite à la médiatisation des cas de narcolepsie post-vaccination à l'été 2010. La date index principale retenue dans l'étude était la date à laquelle le patient avait été adressé à un centre pour un bilan incluant un enregistrement du sommeil et ayant permis de porter le diagnostic de narcolepsie. L'association entre vaccination A(H1N1)pdm2009 et narcolepsie en Suède et en Finlande a été retrouvée chez les enfants (OR=14,2 (IC 95% : 2,5-infini) mais pas chez les adultes (OR=1,2 ((IC 95% : 0,2-9,1)). A noter que très peu de sujets adultes atteints de narcolepsie avaient été inclus dans ces deux pays (9 en Finlande et 10 en Suède). Par ailleurs, l'analyse globale de l'étude cas-témoins dans les six autres pays n'a pas retrouvé d'augmentation significative du risque de narcolepsie chez les sujets vaccinés ni chez les enfants, ni chez les adultes (OR=1,6 (IC 95% : 0,5-6,1) et OR=3,7 (IC 95% : 0,7-20,7), respectivement. Cependant, les données françaises de l'étude européenne étaient en faveur d'un signal émergent chez l'adulte (OR=11,2 (IC 95% : 1,4-infini)). Toutefois, l'ensemble des cas et des témoins français n'avait pu être intégré dans la base de données de l'étude au moment de l'analyse réalisée au niveau européen. Les données françaises de l'étude européenne étaient donc considérées comme préliminaires. Elles ont depuis été complétées par une analyse spécifique et complète (cf. étude NarcoFlu-VF ci-dessous) [26].

Etude cas-témoins française – Narcoflu-VF

L'étude NarcoFlu-VF a été mise en place dans 15 centres de référence et de compétences sur la narcolepsie. Les résultats de l'étude NarcoFlu-VF ont montré une association entre vaccination anti-H1N1 et narcolepsie, pour la période du 01/10/09 au 30/04/11 avec un OR à 4,6 (IC 95% : 2,3–8,9). Une augmentation significative du risque a été retrouvée, bien que moins importante que dans l'étude VAESCO, chez l'adulte (OR=3,9 (IC 95% : 1,4–11,0)) mais aussi chez l'enfant (OR=5,1 (IC 95% : 2,1–12,3)). Cette augmentation significative du risque de narcolepsie se maintenait lors des différentes analyses de sensibilité réalisées [27].

En septembre 2012, l'étude française était la seule à mettre en évidence une association entre vaccination anti-H1N1 et narcolepsie chez l'adulte. Depuis, ce signal a été confirmé dans deux autres études de cohorte conduites l'une en Suède et l'autre en Finlande. La première a confirmé une augmentation du risque de narcolepsie chez les moins de 20 ans vaccinés (HR=2,92 IC95% (1,78-4,79) avec un risque absolu de 4 cas additionnels pour 100 000 personnes-années), et a mis en évidence un HR=2,18 (IC95% (1,00-4,75)) chez les 21-30 ans (risque absolu de 2,7 cas additionnels pour 100 000 personnes-années), par rapport aux non-vaccinés. Cette hausse du risque se réduit ensuite nettement, et n'est pas observée chez les plus de 40 ans [28]. L'étude finlandaise, conduite sur la période 01/01/2009–31/12/2011, a confirmé que le risque de développer la narcolepsie était 3 à 5 fois supérieur chez des adultes âgés entre 20 et 64 ans vaccinés par Pandemrix® par rapport aux non-vaccinés du même âge, en fonction des hypothèses utilisées dans l'analyse (RR=2,8 (IC95% : 1,6–5,1) en prenant la date de diagnostic ; RR=3,2 (IC95% : 1,7–6,1) en retenant la date à laquelle le patient avait été

adressé à un centre pour test de sommeil ; RR=5,5 (IC95% : 2,4–14,1) en considérant la date de début de la maladie déclarée par le patient [29]. Le risque absolu attribuable à la vaccination chez les adultes a été estimé à 1 cas de narcolepsie pour 100 000 doses, alors que chez les enfants, elle était de 6 cas pour 100 000 doses.

En conclusion

Un point majeur dans l'étude épidémiologique de ce signal de narcolepsie est le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la date de diagnostic qui peut être très long (plusieurs années) et est mal renseigné ; ceci complique alors l'analyse de causalité entre la vaccination et la maladie.

Dans la très grande majorité des pays, seul le vaccin avec adjuvant Pandemrix® a été utilisé. En France, un vaccin sans adjuvant (Panenza®) a également été administré, bien qu'en moins grande quantité que Pandemrix®. Toutefois, du fait que seuls 6 sujets avaient reçu Panenza® parmi les sujets inclus dans l'étude Narcoflu-VF, une discrimination entre les deux vaccins n'a pu être possible.

Au final, les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une augmentation du risque de narcolepsie chez les enfants/adolescents vaccinés par un vaccin pandémique grippal A(H1N1)pdm2009 avec adjuvant mais aussi chez les adultes.

➤ **La stratégie adoptée par l'EMA**

Dans le cadre de la préparation à une pandémie grippale, la commission européenne et l'EMA ont introduit une procédure pour permettre la soumission et l'évaluation des dossiers des vaccins pandémiques « maquette » (mock-up) pendant la période interpandémique. Cette procédure vise à mettre sur le marché des vaccins qui pourraient être utilisés pendant une pandémie déclarée. Elle prévoit un circuit accéléré d'évaluation des données afin de remplacer la souche vaccinale « mock-up » par la souche pandémique.

Cette stratégie est inchangée à ce jour.

➤ **Nécessité d'un adjuvant pour une efficacité du vaccin selon la souche en cause**

Lors de la phase de mise au point des vaccins pré-pandémiques dirigés contre le virus A(H5N1), il est apparu que les vaccins préparés selon le mode habituel des vaccins grippaux inactivés (sans adjuvant) procuraient une réponse immune très faible. L'adjonction d'aluminium comme adjuvant n'apportait pas de bénéfice sensible. A l'inverse, l'adjonction d'un adjuvant de type « huile dans l'eau » s'est avérée augmenter l'immunogénicité des vaccins pré-pandémiques A(H5N1) de façon significative, permettant en outre de réduire la quantité d'antigène nécessaire (recommandation de l'OMS) et d'élargir la protection en procurant une immunité croisée vis-à-vis de clades de virus A(H5N1) apparentés.

A l'inverse, le virus pandémique A(H1N1)pdm2009 s'est rapidement avéré avoir un comportement proche des vaccins saisonniers habituels [30-32], ce qui a permis la préparation de vaccins pandémiques sans adjuvant, y compris en France.

La nature comme le comportement de la prochaine souche virale pandémique sont par définition totalement imprévisibles.

Des données préliminaires concernant le virus A(H7N9) suggèrent que cette souche pourrait avoir un faible pouvoir immunogène. Les hémagglutinines du virus H7N9 ont très peu d'épitopes T, d'où un potentiel d'immunogénicité réduit et une probable immunité croisée faible rendant difficile le développement d'un vaccin inactivé [33].

Au total, la nécessité d'ajouter ou non un adjuvant au futur vaccin pandémique dépendra essentiellement des caractéristiques de la souche pandémique, ce qui ne peut être prévu à ce jour.

- Des vaccins sans adjuvants devront être choisis si les essais cliniques préliminaires montrent que l'adjonction d'un adjuvant n'est pas indispensable à l'obtention d'une réponse immune. L'analyse des données disponibles d'efficacité et de tolérance des

vaccins avec et sans adjuvants utilisés durant la pandémie de 2009 n'a pas permis d'attribuer aux vaccins contenant un adjuvant une balance bénéfico-risque meilleure que celle des vaccins dénués d'adjuvant. Actuellement, l'utilisation d'un adjuvant pour réduire les doses d'antigènes vaccinaux et donc pour produire davantage de doses de vaccins est un argument qui n'a plus le même poids qu'en 2009, l'industrie ayant depuis cette date augmenté ses capacités de production de vaccin.

- Si l'absence de réponse immune supposée protectrice conférée par des vaccins fabriqués selon une procédure « classique » est constatée, d'autres approches pour stimuler la réponse immunologique devront être envisagées :
 - la nécessité d'un adjuvant s'imposera, surtout si le virus pandémique s'avère très agressif. Bien que l'imputabilité du vaccin Pandemrix® et notamment de son adjuvant ASO3 dans la survenue des cas de narcolepsie ne soit pas clairement établie, et que le nombre absolu de cas possiblement attribuables soit très faible, il sera probablement difficile de proposer l'utilisation d'un vaccin comportant l'adjuvant ASO3 ;
 - le vaccin comportant l'adjuvant MF59 n'a pas été associé à la survenue de cas de narcolepsie mais cet adjuvant appartient à la même famille que l'ASO3 ;
 - quoi qu'il en soit, en situation de pandémie, l'évaluation de la balance-bénéfice sera fonction de la pathogénicité du virus en cause ;
 - le développement d'un vaccin préparé à partir de virions entiers représente une voie acceptable, tout en notant que la très faible utilisation du vaccin Celvapan® (566 000 doses en Europe durant la pandémie²) n'a pas permis d'évaluer son efficacité et sa tolérance ;
 - certaines firmes travaillent à la mise au point de nouveaux adjuvants ou autres stratégies permettant d'augmenter la réponse immune (virosoles, VLP...).

2. Le mode de culture viral

Les vaccins grippaux actuels sont, pour la plupart, préparés à partir de virus influenza cultivés sur œuf.

Le vaccin Celvapan® utilisé durant la pandémie de 2009 a été préparé à partir de virus cultivé sur milieu cellulaire. Le vaccin grippal saisonnier (Optaflu®) est également produit sur milieu cellulaire (lignée cellulaire MDCK). Ce vaccin a fait l'objet d'une évaluation récente par le Haut Conseil de la santé publique [34]. Il s'avère que :

- ce mode de préparation n'impacte pas l'efficacité du vaccin et ne génère pas de problème de tolérance spécifique ;
- la culture du virus influenza sur milieu cellulaire permet de s'affranchir de l'œuf. En situation de pandémie grippale à virus aviaire, ce mode de production peut s'avérer particulièrement intéressant si le pouvoir pathogène du virus chez les poules créait de fait une situation de pénurie d'œufs ;
- les vaccins produits sur milieu cellulaire ne contiennent pas de résidus de protéine de l'œuf. Bien que le risque de réaction anaphylactique soit devenu exceptionnel avec les vaccins actuels qui ne contiennent plus que de très faibles quantités de protéines de l'œuf, un vaccin de ce type permet de vacciner des personnes ayant une contre-indication à la vaccination du fait d'une allergie à l'œuf ;
- ce mode de production permet également d'éviter d'ajouter un antibiotique (habituellement un aminoside) au milieu de culture. Les traces d'aminosides présents dans les vaccins grippaux produits sur œuf peuvent, de manière exceptionnelle, générer des accidents anaphylactiques. Les vaccins produits sur culture cellulaire permettraient également de vacciner les personnes ayant une contre-indication à la vaccination du fait d'antécédents d'allergie de type anaphylactique aux aminosides.

² EMA. Pandemic influenza pharmacovigilance updates.

Disponible sur <http://www.ema.europa.eu/influenza/updates.html> (consulté le 8/07/2013).

3. La forme pharmaceutique et la voie d'administration

Un vaccin grippal trivalent vivant atténué administrable par voie nasale est utilisé aux Etats-Unis depuis 2003. Ce vaccin a obtenu une AMM en Europe en 2011 et des recommandations ont été émises par le HCSP le 21 octobre 2011 pour l'utilisation de ce vaccin [34]. Ce vaccin est utilisable en Europe chez les enfants âgés de 2 à 17 ans (alors qu'aux Etats-Unis, il est utilisable jusqu'à l'âge de 49 ans). Ce vaccin a démontré une meilleure efficacité protectrice que le vaccin trivalent inactivé, notamment en primo-vaccination et chez les jeunes enfants [34]. Son profil de tolérance est satisfaisant et comparable à celui des vaccins trivalents inactivés. Chez l'adulte et en Europe, ce vaccin s'est avéré moins efficace que les vaccins trivalents inactivés, probablement du fait d'une immunité préexistante inactivant les virus vaccinaux.

Durant la période pandémique, un vaccin vivant atténué monovalent A(H1N1)2009pdm produit selon le même mode que le vaccin trivalent a été produit et utilisé aux Etats-Unis chez les personnes âgées de 2 à 49 ans.

Deux essais randomisés ont été réalisés avec ce vaccin chez l'enfant de 2 à 17 ans et chez l'adulte de 18 à 49 ans [35]. Le profil de tolérance de ce vaccin est satisfaisant tant chez l'adulte que chez l'enfant. La réponse en anticorps sériques vis-à-vis de la souche vaccinale est faible (le vaccin vivant atténué agit essentiellement sur l'immunité muqueuse) mais comparable à celle obtenue vis-à-vis des virus saisonniers.

L'efficacité de quatre vaccins pandémiques (trois vaccins inactivés sans adjuvant et un vaccin vivant atténué) a été évaluée dans une étude prospective réalisée aux Etats-Unis entre octobre 2009 et avril 2010 [36]. L'efficacité globale de la vaccination était de 56 % (23 %, 75 %). L'efficacité des vaccins inactivés était de 62 % (25 %, 81 %) et selon les tranches d'âge de 32 % (- 92 %, 76 %) chez les enfants âgés de 6 mois à 9 ans, de 89 % (15 %, 99 %) chez les personnes âgées de 10 à 49 ans et de - 6 % (- 231 %, - 66 %) chez les personnes âgées de plus de 50 ans. Pour le vaccin vivant atténué, l'efficacité n'a été démontrée que lorsque sont prises en compte les gripes (confirmées par PCR) survenues plus de 7 jours après la vaccination (et non les gripes survenues plus de 14 jours après la vaccination). Cette efficacité est de 60,6 % (12,3 %, 82,3 %) chez les personnes âgées de 2 à 49 ans. Elle est de 81,9 % (13,6 %, 96,2 %) chez les enfants âgés de 2 à 9 ans, mais de 26,4 % (- 91,3 %, 71,7 %) chez les personnes âgées de 10 à 49 ans.

Enfin, une étude d'efficacité des vaccins pandémiques a été conduite dans 41 écoles dans le Maine chez 1 621 enfants âgés de 5 à 14 ans entre le 2 novembre et le 18 décembre 2009 [37]. L'efficacité protectrice d'une dose de vaccin pandémique était de 69 % (13 %, 89 %). Elle était de 81 % (- 37 %, 97 %) pour le vaccin vivant et de 58 % (- 39 %, 87 %) pour les vaccins inactivés.

Au total, si la puissance des études ne permet pas de comparer l'efficacité respective des vaccins pandémiques inactivés et vivants atténués, ces études sont en faveur d'une efficacité du vaccin vivant atténué. Il faut rappeler par ailleurs que, de façon générale, l'efficacité des vaccins trivalents inactivés pour la prévention de la grippe saisonnière chez les jeunes enfants n'est pas clairement démontrée contrairement au vaccin vivant atténué [13]. En outre, ce vaccin vivant semble moins efficace chez l'adulte porteur d'une immunité vis-à-vis des virus grippaux en raison de contacts antérieurs. Concernant un virus pandémique sans immunité croisée avec les virus grippaux ayant circulé auparavant, un vaccin vivant atténué pourrait avoir une efficacité chez l'enfant comme chez l'adulte.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique :

- **Souligne les difficultés à émettre des recommandations dans le contexte actuel de forte incertitude relative à la souche virale qui sera responsable de la prochaine pandémie grippale.**
- **Estime que la nécessité d'utiliser des vaccins contenant ou non un adjuvant sera d'abord conditionnée par les caractéristiques de la souche en cause et la réponse immune procurée par les vaccins vis-à-vis de cette souche.**

- Les vaccins ne contenant pas d'adjuvants devront être préférés s'ils s'avèrent suffisamment immunogènes.
- Si l'adjonction d'un adjuvant doit être envisagée, la balance bénéfico-risque de son utilisation devra être analysée au vu de l'expérience de la pandémie de 2009. Les travaux de recherche visant à la mise au point de méthodes alternatives pour l'obtention de vaccins grippaux plus efficaces devraient être encouragés.
- Dans l'hypothèse où l'utilisation de vaccins contenant des adjuvants serait retenue, le conditionnement et la livraison séparés de l'antigène et de l'adjuvant pourraient s'avérer une mesure utile pour optimiser leur utilisation en fonction des données virologiques et immunologiques obtenues au fil du temps.
- Estime que les vaccins préparés à partir de souches virales cultivées sur milieu cellulaire ont une efficacité équivalente à celle des vaccins produits sur œuf. Ce mode de production ne génère aucun problème spécifique de tolérance. Ces vaccins pourraient permettre de vacciner des personnes pour lesquelles une contre-indication à la vaccination a été prononcée du fait d'une allergie à l'œuf ou aux aminosides. De tels vaccins pourraient donc être utilisés s'ils sont mis à disposition.
- Estime que les vaccins vivants atténués saisonniers présentent chez l'enfant l'intérêt d'une meilleure efficacité comparée aux vaccins inactivés et un profil de tolérance comparable. Si de tels vaccins sont mis au point et s'avèrent efficaces dans un contexte pandémique, ils devront être rendus disponibles et pouvoir être utilisés.

Le CTV a tenu séance le 4 juillet 2013 : 15 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 15 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 11 juillet 2013 : 8 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

[1] Haut Conseil de la santé publique. Avis du 25 avril 2013 et du 12 juillet 2012 relatifs à la stratégie de vaccination dans le cadre de la révision du plan de lutte contre une pandémie grippale.

Disponible sur

http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20120712_pandemiegrippalestratvacc.pdf (consulté le 18/06/2013).

[2] Haut Conseil de la santé publique. Avis du 8 juillet 2009 relatif à la pandémie grippale : pertinence de l'utilisation d'un vaccin monovalent, sans adjuvant, dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v.

Disponible sur http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20090708_H1N1.pdf (consulté le 18/06/2013).

[3] Pandemrix : EPAR - Public assessment report 2008 :

Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000832/WC500038124.pdf (consulté le 18/06/2013).

[4] Pandemrix-H-C-832-II-05 : EPAR-Assessment report -Variation (29/05/09)

Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000832/WC500038126.pdf (consulté le 18/06/2013).

[5] Pandemrix-H-C-832-PU : EPAR-Assessment report -Variation (24/09/09)

Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000832/WC500095422.pdf (consulté le 18/06/2013).

[6] Humenza : EPAR - Public assessment report 2010 2008

Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001202/WC500094351.pdf (consulté le 18/06/2013).

[7] Panenza- rapport d'évaluation (21/12/09)- ANSM : -8b467ef45940ae16490231993ee80eb3

[8] Focetria-H-C-710-II-11 : EPAR-Assessment report -Variation (22/10/09)

Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000710/WC500023752.pdf (consulté le 18/06/2013).

[9] Haut Conseil de la santé publique. Avis du 8 septembre 2009 relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v

Disponible sur http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20090907_H1N1.pdf (consulté le 18/06/2013).

[10] McElhaney JE, Beran J, Devaster JM, Esen M, Launay O, et al. AS03-adjuvanted versus non-adjuvanted inactivated trivalent influenza vaccine against seasonal influenza in elderly people: a phase 3 randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2013 Mar 18. pii: S1473-3099(13)70046-X. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70046-X. [Epub ahead of print].

[11] Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth N et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol*. 2012 Sep 15; 176(6): 527-33.

[12] Dominguez A, Castilla J, Godoy P, Delgado-Rodriguez M, Martin V, Saez M, Soldevila N et al. Effectiveness of pandemic and seasonal influenza vaccines in preventing influenza-associated hospitalization. *Vaccine* 2012; 30: 5644-50.

[13] Osterholm M, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and metaanalysis. *The Lancet Infectious Disease* on line 2011 doi: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X.

[14] Valenciano M, Kissling E, Cohen J-M, Oroszi B, Barret A-S, et al. Estimates of Pandemic Influenza Vaccine Effectiveness in Europe, 2009–2010: Results of Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe (I-MOVE) Multicentre Case-Control Study. *PLoS Med* 2011; 8(1): e1000388. doi:10.1371/journal.pmed.1000388.

[15] Dauvilliers Y et al. Post-H1N1 Narcolepsy-Cataplexy. *Sleep* 2010 ; 33(11): 1428-30.

[16] Caillet C et al. Safety surveillance of influenza A(H1N1)v monovalent vaccines during the 2009-2010 mass vaccination campaign in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 649-51.

[17] Omon E et al. Non-adjuvanted 2009 influenza A(H1N1)v vaccine in pregnant women: the results of a French prospective descriptive study. *Vaccine* 2011; 29: 9649-54.

[18] Commission nationale de pharmacovigilance du 27/09/2011:

Disponible sur

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de6b79ff2522754dd99ebc600d98794f.pdf (consulté le 18/06/2013).

[19] Medical Products Agency. A registry based comparative cohort study in four Swedish counties of the risk for narcolepsy after vaccination with Pandemrix - A first and preliminary report, by the Medical Products Agency. MPA March 28, 2011.

[20] Medical Products Agency. Narcolepsy – Case inventory study in Sweden 2009-2010 1(20) MPA June 30, 2011 Occurrence of narcolepsy with cataplexy among children and adolescents in relation to the H1N1 pandemic and Pandemrix vaccinations Results of a case inventory study by the MPA in Sweden during 2009–2010.

[21] Nohynek H, et al. AS03 Adjuvanted AH1N1 Vaccine Associated with an Abrupt Increase in the Incidence of Childhood Narcolepsy in Finland. *PLoS ONE*, March 2012 ;| 7(3): e33536.

[22] Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, Bronder KH, Midtlyng E, Kamaleri Y, Strosaeter J. Narcolepsy in Norwegian children and adolescents after Pandemrix vaccination. First Nordic Narcolepsy Meeting, helmikuu 2013, Helsinki.

[23] National Narcolepsy Study Steering Committee. Investigation of an increase in the incidence of narcolepsy in children and adolescents in 2009 and 2010. Health Service Executive, Ireland. April 19, 2012.

[24] Miller E, et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ* 2013; 346: f794.

[25] EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/07/news_detail_001312.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

[26] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Narcolepsy in association with pandemic influenza vaccination – a multi-country European epidemiological investigation. 2012.

Disponible sur

http://vaesco.net/vaesco/results/main/04/text_files/file/ECDC%202012%20VAESCO%20Narco%20report%20FULL.pdf. (consulté le 18/06/2013).

[27] ANSM, Inserm CIC-P 0005 Bordeaux. Etude NarcoFlu-VF (NarcoFlu VAESCO-France). Grippe, Vaccination Antigrippale et Narcolepsie : contribution française à l'étude cas-témoins européenne

Disponible sur

http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c9001682f79473c1fceda37bf8a7b891.pdf (consulté le 18/06/2013).

[28] Medical Products Agency. Registry study confirms increased risk of narcolepsy after vaccination with Pandemrix in children and adolescents and shows an increased risk in young adults. March 2013.

[29] THL. Increased risk of narcolepsy observed also among adults vaccinated with Pandemrix in Finland. 23 May 2013.

[30] Greenberg ME, *et al.* Response to a monovalent 2009 influenza A(H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 2009; 361(25):2405-13.

[31] Zhu FC, *et al.* A novel influenza A(H1N1) vaccine in various age group. *N Engl J Med* 2009; 361(25):2414-23.

[32] De Groot AS, *et al.* Low immunogenicity predicted for emerging avian-origin H7N9. Implication for influenza vaccine design. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013; 9: 950-6.

[33] Haut Conseil de la santé publique.. Avis et rapport Optaflu® 1^{er} février 2013

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=308> (consulté le 20/06/2013).

[34] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination saisonnière par le vaccin Fluenz® (suspension pour pulvérisation nasale, vaccin grippal vivant atténué). 21 octobre 2011.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=236> (consulté le 20/06/2013).

[35] Mallory RM, *et al.* Safety and immunogenicity following administration of a live, attenuated monovalent 2009 H1N1 influenza vaccine to children and adults in two randomized controlled trials. *Plos One* 2010; 5: e1 3755.

[36] Griffin MR, *et al.* Effectiveness of non adjuvanted pandemic influenza A vaccines for preventing pandemic influenza acute respiratory illness visits in 4 US communities. *PLoS One*. 2011;6(8):e23085. doi: 10.1371/journal.pone.0023085. Epub 2011 Aug 12.

[37] Uzicanin A, *et al.* Effectiveness of 1 dose of Influenza A (H1N1)2009 monovalent vaccines in preventing reverse-transcription polymerase chain reaction-confirmed H1N1 infection among school-aged children in Maine. *J Infect Dis* 2012; 206: 1059- 68.

ANNEXE 1

Tableau 1 - Vaccins pré-pandémiques et pandémiques

| Nom laboratoire | Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml) | | | | Présentation | Voie administration | Date AMM |
|--|---|--|-------------------------------|--|---|---------------------|---|
| | Type de vaccin | Souches | Quantité hémagglutinine | Adjuvant | | | |
| Vaccins pandémiques A(H1N1)v | | | | | | | |
| FOCETRIA® Novartis Vaccines and Diagnostics | antigènes de surface cultivé sur œuf | A/California/07/2009 (H1N1) souche dérivée utilisée NYMC X-181 | 7,5 microgrammes pour 0,5 ml | MF59 : Squalène (9,75 mg), Polysorbate 80 (1,175 mg), Trioleate de sorbitane (1,175 mg) | Seringue préremplie Flacon multidose (5 ml) Thiomersal | IM | 02/05/07 |
| PANDEMRIX® (Dresde) | virion fragmenté cultivé sur œuf | A/California/07/2009 (H1N1) souche dérivée utilisée NYMC X-179A) | 3,75 microgrammes pour 0,5 ml | AS03 : Squalène (10,69 mg), DL- α -tocophérol (11,86 mg) Polysorbate 80 (4,86 mg) | 2 flacons séparés Présentation multidose (flacons 5 ml) Thiomersal Mélange extemporané | IM | 20/05/08 |
| CELVAPAN® Baxter | virion entier cultivé sur cellules Vero | A/California/07/2009 (H1N1)v | 7,5 microgrammes pour 0,5 ml | Sans adjuvant | Flacon multidose (5 ml) | IM | 04/03/09 |
| PANENZA® SP | virion fragmenté cultivé sur œuf | A/California/07/2009 (H1N1) souche analogue NYMC X-179A) | 15 microgrammes pour 0,5 ml | Sans adjuvant | Seringue préremplie Flacon multidose (10 doses) Thiomersal | IM | 16/11/09 |
| AREPANRIX® (Quebec) | virion fragmenté cultivé sur œuf | A/California/07/2009 (H1N1) souche dérivée utilisée NYMC X-179A) | 3,75 microgrammes pour 0,5 ml | AS03 : Squalène (10,69 mg), DL- α -tocophérol (11,86 mg) Polysorbate 80 (4,86 mg) | 2 flacons séparés Présentation multidose (flacons 5 ml) Thiomersal Mélange extemporané | IM | AMM 23/03/10 Retrait 13/12/10 |
| HUMENZA® SP | virion fragmenté cultivé sur œuf | A/California/07/2009 (H1N1) souche analogue NYMC X-179A) | 3,8 microgrammes pour 0,5 ml | AF03 Squalène (12,4 mg), Oléate de sorbitane (1,9 mg) Ether de polyoxyéthylène cétostéarylique (2,4mg) Mannitol (2,3 mg) | 2 flacons séparés Présentation multidose (flacons 5 ml) Thiomersal Mélange extemporané | IM | AMM 08/06/10 Retrait AMM 14/06/11 |

| Vaccins pandémiques A(H5N1)* | | | | | | | |
|---|---|---|-------------------------------------|--|--|----|-----------|
| DARONRIX® GSK | virion entier cultivé sur œuf | A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) | 15 microgrammes pour 0,5 ml | Phosphate aluminium (0,45 mg Al ³⁺) Hydroxyde aluminium (0,05 mg Al ³⁺) | Seringue préremplie Thiomersal | IM | 21/03/07* |
| ADJUPANRIX® GSK (Dresde) | virion fragmenté cultivé sur œuf | A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) souche analogue utilisée (NIBRG-14) | 3,75 microgrammes pour 0,5 ml | ASO3 : Squalène (10,69 mg), DL- α -tocophérol (11,86 mg) Polysorbate 80 (4,86 mg) | 2 flacons séparés Présentation multidose (flacons 5 ml) Thiomersal Mélange extemporané | IM | 10/10/09* |
| PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1® BAXTER | virion entier cultivé sur cellules Vero | A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) | 7,5 microgrammes pour 0,5 ml | Sans adjuvant | Flacon multidose (5 ml) | IM | 16/10/09* |
| FOCLIVIA® Novartis Vaccines and Diagnostics | antigènes de surface cultivé sur œuf | A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) | 7,5 microgrammes pour 0,5 ml | MF59 : Squalène (9,75 mg), Polysorbate 80 (1,175 mg), Trioleate de sorbitane (1,175 mg) | Seringue préremplie Flacon unidose Flacon multidose (5 ml) Thiomersal | IM | 19/10/09* |
| PUMARIX® GSK (Quebec) | virion fragmenté cultivé sur œuf | A/Indonesia/05/2005 (H5N1) souche analogue utilisée (PR8-IBCDC- RG2) | 3,75 microgrammes pour 0,5 ml | ASO3 : Squalène (10,69 mg), DL- α -tocophérol (11,86 mg) Polysorbate 80 (4,86 mg) | 2 flacons séparés Présentation multidose (flacons 5 ml) Thiomersal Mélange extemporané | IM | 04/03/11* |

*AMM sous circonstance exceptionnelle.

Ne peut être commercialisé que si une pandémie de grippe a été déclarée officiellement par l'OMS/UE et à la condition que le titulaire de l'AMM prenne en considération la souche pandémique officiellement déclarée.

| Nom laboratoire | Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml) | | | | Présentation | Voie administration | Date AMM |
|--|---|--|-------------------------------------|---|---|---------------------|----------|
| | Type de vaccin | Souches | Quantité hémagglutinine | Adjuvant | | | |
| Vaccins prépandémiques A(H5N1) | | | | | | | |
| PREPANDRIX GSK (Dresde) | virion fragmenté cultivé sur œuf | A/ Indonesia/05/2005 (H5N1) souche analogue utilisée (PR8- IBCDC-RG2) | 3,75 microgrammes pour 0,5 ml | AS03 : Squalène (10,69 mg) DL- α -tocophérol (11,86 mg) Polysorbate 80 (4,86 mg) | 2 flacons séparés Présentation multidoses (flacons 5 ml) Thiomersal Mélanges extemporanés | IM | 14/05/08 |
| AFLUNOV Novartis Vaccines and Diagnostics | antigènes de surface cultivé sur œuf | A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1)-souche analogue (NIBRG-23) | 7.5 microgrammes pour 0,5 ml | MF59 : Squalène (9,75 mg), Polysorbate 80 (1,175 mg), Trioleate de sorbitane (1,175 mg) | Seringue préremplie | IM | 29/11/10 |
| VEPACEL Baxter | virion entier cultivé sur cellules Vero | A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) | 7.5 microgrammes pour 0,5 ml | Sans adjuvant | Flacon multidoses (5 ml) | IM | 17/02/12 |

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

Le 11 juillet 2013

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr