



AVIS

relatif à la pandémie grippale : pertinence de l'utilisation d'un vaccin monovalent, sans adjuvant, dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v [variant]

Séance extraordinaire du 8 juillet 2009

Cet avis vient en complément de l'avis du HCSP du 26 juin 2009 relatif à la pandémie grippale : pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v (variant).

Situation épidémiologique

En quelques semaines, depuis le début de l'alerte le 24 avril 2009, l'épidémie de grippe à virus A(H1N1) v s'est étendue sur tous les continents : 95 509 cas confirmés, dont 429 décès, ont été répertoriés par l'OMS à travers le monde à la date du 6 juillet 2009. Une circulation communautaire du virus est maintenant rapportée dans de nombreux pays¹.

La maladie affecte principalement les sujets âgés entre 5 à 50 ans avec une morbidité et une létalité actuellement modérées, proche de celles de la grippe saisonnière. La plupart des formes graves et des décès sont observés chez des sujets de moins de 59 ans. Une hypothèse émise pour expliquer cette distribution inhabituelle (exceptée lors de la « grippe espagnole ») est que les personnes assez âgées bénéficieraient d'une mémoire immunitaire vis-à-vis de ce virus particulière par rapport au reste de la population. Cette mémoire immunitaire viendrait du fait qu'elles auraient fait leur primo infection grippale avec un virus A(H1N1) antigéniquement dérivé du virus de la grippe espagnole dont l'hémagglutinine partage un ancêtre commun avec l'ancêtre de l'hémagglutinine portée par les virus du lignage porcine classique.

Des incertitudes persistent concernant l'évolution de la pandémie ainsi que l'éventualité et la date de survenue d'une seconde vague. De même le risque de réassortiments, notamment du fait de la co-circulation du virus pandémique et des virus saisonniers dans l'hémisphère sud, et ses conséquences sur la virulence du virus restent largement hypothétiques.

Les vaccins dirigés contre les virus influenza

- Les vaccins en prévention de la grippe saisonnière en France

Les vaccins utilisés sont des vaccins inactivés 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. Le schéma vaccinal 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.

¹ Source InVS : <http://www.invs.sante.fr>

▪ Les vaccins pandémiques

Des vaccins ont été développés à partir des souches A(H5N1) circulant en Asie. Plusieurs laboratoires 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. Un laboratoire a développé un vaccin produit sur cellules, basé sur virus entier sans adjuvant et contenant 7,5 µg d'hémagglutinine par dose² [1].

Les instances internationales, notamment les agences du médicament, s'orientent vers le développement d'un vaccin pandémique A(H1N1)v sous forme d'une variation des vaccins prototypes A(H5N1). Des évaluations minimales étant nécessaires pour ces vaccins, les données ne seront vraisemblablement pas disponibles avant la fin de l'année 2009 et ne concerneront pas initialement les enfants.

Concernant les adjuvants de type émulsion lipidique, l'absence de données de tolérance à long terme et la perspective d'utiliser un adjuvant stimulant fortement l'immunité chez des sujets dont le système immunitaire est en pleine maturation n'est pas sans soulever de nombreuses questions [2].

L'agence européenne du médicament (EMEA) considère que la souche A(H1N1)v ne pouvait être identifiée comme un variant d'un virus saisonnier et devait être considérée comme une souche pandémique [3]. Par conséquent, ceci implique qu'il ne peut y avoir de variation à partir du vaccin saisonnier même pour un vaccin sans adjuvant.

Place de la vaccination dans les moyens de lutte contre une pandémie

Un élément important conditionnant l'impact des moyens de lutte contre une pandémie est la rapidité de leur mise en place. Ainsi, concernant la vaccination, les études de modélisation réalisées par l'Institut de veille sanitaire et l'INSERM ont montré que [1-2] :

- l'impact de la vaccination est fortement lié aux délais de sa mise en œuvre ;
- la vaccination précoce des enfants représente la stratégie la plus efficace pour enrayer le développement de la pandémie. Toutefois, une vaccination décalée des enfants en fonction de l'évolution des autorisations de mise sur le marché (AMM) pourrait avoir un intérêt ;
- l'intérêt de la vaccination des adultes ne peut être écartée ;
- une vaccination mise en place au-delà de 30 jours suivant le début de la circulation active du A(H1N1) v aurait un impact très limité sur l'évolution de la vague pandémique en cours en France, bien que gardant un intérêt individuel pour certaines catégories de population.

Au total

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 peut entraîner une campagne de vaccination retardée par rapport au début de la vague pandémique.

La question est donc posée de l'intérêt d'un vaccin monovalent sans adjuvant qui pourrait être utilisé en population générale ou dans certains groupes de populations vulnérables (nourrissons, jeunes enfants, femmes enceintes, etc.) si ce type de vaccin pouvait être disponible plus rapidement que les vaccins avec adjuvant.

Le Haut Conseil de la santé publique confirme son précédent avis et estime, compte tenu de l'absence totale de données d'immunogénicité et de tolérance sur les vaccins pandémiques A(H1N1)v monovalents sans adjuvant et des incertitudes sur la maladie, ne pas être à même de proposer à ce jour des recommandations concernant la stratégie d'utilisation de ces futurs vaccins pandémiques. En outre les recommandations françaises devront tenir compte des prochaines préconisations en matière de vaccins pandémiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de l'EMEA.

² Ce vaccin a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'EMEA (European Medicinal Evaluation Agency) en mars 2009.

En l'état actuel des connaissances sur la grippe A(H1N1)v, à partir des études de modélisation citées supra et des connaissances acquises par les essais cliniques et l'utilisation des vaccins existants contre les virus influenza, le Haut Conseil de la santé publique rappelle les points suivants :

- **L'impact de la vaccination sur l'évolution de la pandémie est fortement lié aux délais de mise en place de la stratégie vaccinale, comme le montre également la littérature ;**
- **La vaccination des sujets âgés de 5 à 50 ans, qui représentent actuellement l'essentiel des tranches d'âge touchées, serait plus efficace que la vaccination de l'ensemble de la population ;**
- **La stratégie la plus efficace est cependant, la vaccination précoce des enfants : une stratégie utilisant des vaccins pandémiques sans adjuvant pourrait être privilégiée si ces vaccins pouvaient être mis à disposition et utilisés plus rapidement que les autres ;**
- **Les dates de disponibilité des vaccins pandémiques, quel que soit le type de vaccin, ainsi que leur statut réglementaire ne sont pas connues à ce jour ;**
- **Il existe des incertitudes sur l'immunogénicité d'un vaccin sans adjuvant dans une population majoritairement naïve pour le virus A(H1N1)v. La quantité optimale d'hémagglutinine du virus A(H1N1)v et le nombre de doses de vaccin nécessaires pour atteindre un seuil de protection suffisant font partie de ces inconnues. De ce fait un schéma vaccinal ne peut pas être proposé à ce jour, il ne comportera toutefois pas moins de deux doses.**
- **Dans son avis du 26 juin 2009, le Haut Conseil de la santé publique a souligné que l'intérêt de la vaccination avec un vaccin A(H1N1)v avec adjuvant, outre son effet sur l'évolution de la pandémie, doit être évalué par rapport au bénéfice individuel des patients vaccinés. En situation de pandémie installée, le vaccin pourrait garder un intérêt chez les sujets n'ayant pas été infectés par le virus (en perspective d'une vague ultérieure), et surtout chez les sujets à risque de grippe sévère, c'est-à-dire les populations identifiées par le suivi épidémiologique de la pandémie, les femmes enceintes et les personnes actuellement ciblées par les recommandations de la vaccination contre la grippe saisonnière en raison de leur état de santé.**

Le Haut Conseil de la santé publique souligne que :

- **Dans une situation pandémique, proposer aux enfants âgés de plus de 3 ans³ 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.**
- **A 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 [4][5] pourraient bénéficier d'une mémoire immunitaire résiduelle.**

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que le degré d'efficacité clinique de la vaccination pandémique, quel que soit le type de vaccin administré, est incertain et qu'elle

³ Age correspondant aux essais cliniques.

peut ne procurer qu'une protection incomplète contre le virus pandémique. Les mesures de protection barrière contre le virus doivent donc être maintenues (éviter, lavage des mains, port d'appareils de protection respiratoire...), même par les sujets vaccinés.

Par ailleurs, le Haut Conseil de la santé publique recommande que la balance bénéfique/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 (surveillance épidémiologique de l'Institut de veille sanitaire, clinique et virologique - données de tolérance et d'immunogénicité sur les vaccins - évolution des AMM).

Enfin, le Haut Conseil de la santé publique demande qu'en complément du plan européen de gestion des risques, un plan national soit mis en place par l'Afssaps, dès lors que les vaccins pandémiques seraient utilisés, quel que soit le type de vaccin administré.

Références

1. Avis et rapport du Haut Conseil de la santé publique relatif à la pandémie grippale : pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H5N1) - 5 septembre 2008.
2. Avis et rapport du Haut Conseil de la santé publique relatif à la pandémie grippale : pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v - 26 juin 2009.
3. Guideline EMEA disponible sur le site :
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/pandemicinfluenza/novelflu.htm#Updateon12June2009>
4. Relevé épidémiologique hebdomadaire – OMS – N°21.2009, 84, 185-196. Disponible sur le site :
<http://www.who.int/wer/2009/wer8421/en/index.html>
5. Relevé épidémiologique hebdomadaire – OMS – N°22.2009, 89, 197-212. Disponible sur le site :
<http://www.who.int/wer/2009/wer8422/en/index.html> d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v (variant)

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

Le 8 juillet 2009

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr