

# Nouvelles recommandations vaccinales en France et organisation de la vaccination antigrippale

D.Floret, J.Gaudelus

# Modalités de travail

- Le Comité de lutte contre la grippe (CLCG, rattachement DGS) fonctionne (pour les vaccins) comme groupe de travail du CTV
- Avis rédigés et votés par le CTV (comité technique permanent du Haut Conseil de la Santé Publique)
- Avis validés par la Commission spécialisée Maladies Transmissibles du HCSP

# Avis prononcés

- 26 juin 2009: pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus 5(H1N1)v
- 8 juillet 2009: pertinence de l'utilisation d'un vaccin monovalent, sans adjuvant, dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v
- 7 septembre 2009: Recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v
- 2 octobre 2009: Actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v
- 15 octobre 2009...
- Entre le 15 juin et le 15 octobre: **7 réunions plénières du CTV**

# Les principes

- L'objectif principal actuel de la vaccination est la réduction du risque de formes graves et de décès. Néanmoins la maîtrise de la dynamique épidémique reste souhaitable
- Toutes les personnes qui désirent être vaccinées devraient pouvoir l'être *in fine*. Toutefois, la stratégie vaccinale pourrait être révisée (modification des ordres de priorité, retrait ou ajout de certaines priorités), y compris jusqu'à la recommandation d'arrêt de la vaccination pour tout ou partie de la population et pour un ou plusieurs vaccins, en fonction des critères épidémiologiques, cliniques et de pharmacovigilance.

# Les principes

- Des groupes prioritaires de personnes ou de professionnels peuvent légitimement être identifiés sur des critères non sanitaires mais leur détermination ne relève pas de la compétence des experts
- La mise à disposition progressive des vaccins impose l'établissement de priorités qui tient compte de l'exposition au virus, des facteurs de risque de complications graves de grippe et d'éléments éthiques. Ces recommandations seront actualisées en fonction de l'évolution épidémiologique de la pandémie ainsi que de l'agenda de livraison des vaccins

# La vaccination grippe saisonnière

- Rien ne permet de dire qu'il n'y aura pas d'épidémie saisonnière
- Les recommandations antérieures s'appliquent
- A réaliser le plus rapidement possible (campagne lancée le 18 septembre) pour éviter un télescopage des 2 campagnes
- **Délai de 3 semaines** à respecter entre la vaccination saisonnière et la vaccination pandémique
- **Si retard, vaccination pandémique prioritaire**

# Pourquoi ce délai de 3 semaines?

- Pas de données factuelles mais ceux qui recommandent le contraire n'en n'ont pas plus...
- Co- administration:
  - Aucune agence n'a jamais donné d'AMM pour une co-administration de 2 vaccins sans étude démontrant qu'on peut le faire
  - Imputabilité en cas d'effet adverse
- Délai de 21 jours: plus discutable mais **on ne peut considérer comme indépendants 2 vaccins comportant la valence A(H1N1) dont l'un adjuvé**

# Les priorités

- Les personnels de santé, médico-sociaux et de secours (conformité OMS, ECDC, USA, UK, Suisse, NL...)
  - En commençant par **ceux en contact fréquent et étroit avec des malades grippés ou porteurs de facteurs de risque**
  - Objectifs:
    - Maintenir un système efficace de prise en charge des malades
    - Éviter la transmission nosocomiale: Canada parmi 168 admissions en réanimation 16 (9,5%) étaient des **grippes nosocomiales** (*JAMA 12 octobre 2009*)
- La vaccination des sujets en priorité 1 pourra débuter simultanément

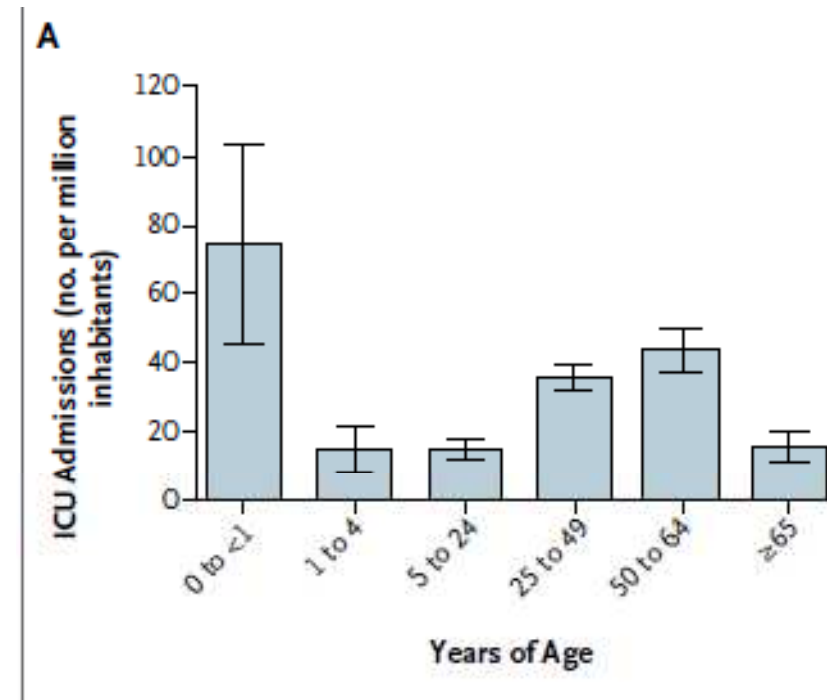
# Les priorités

Groupes de population	Priorité	Objectifs
Femmes enceintes à partir du début du 2 <sup>e</sup> trimestre	1	Réduire le risque de formes graves et de décès, surtout au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse
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

*\*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 AH1N1 ne confirment pas cette hypothèse. Toutefois, une incertitude demeure sur le risque potentiel de sévérité accrue de la grippe pandémique AH1N1 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.*

# Facteurs de risque des nourrissons

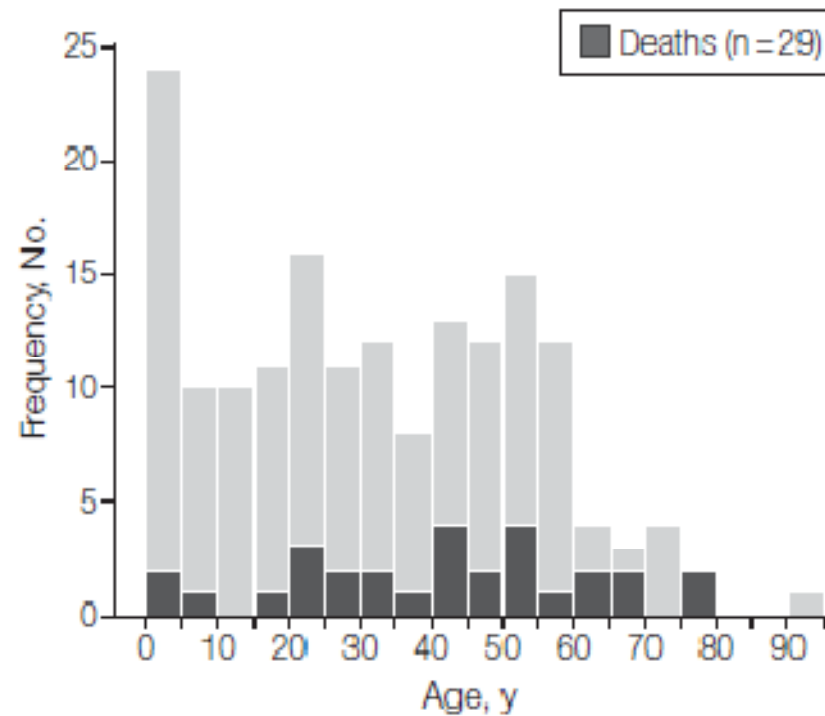
- dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes ; bronchodilatateurs ; diurétiques),
- cardiopathie cyanosante ou hémodynamiquement significative,
- prématurés d'âge gestationnel < 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 ;



*Critical Care services and 2009 H1N1 Influenza  
in Australia and New Zealand.  
N Engl J Med 2009; 361*

# Risque de formes graves chez les enfants

**Figure 2.** Age Distribution of 168 Critically Ill Patients With Confirmed or Probable 2009 Influenza A(H1N1)



Kumar A & al. Critically ill patients with 2009 A(H1N1) infection in Canada. JAMA 12 octobre 2009

# Les priorités

Groupes de population	Priorité	Objectifs
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 plus faible incidence de grippe A(H1N1)2009 chez les personnes âgées de 65 ans et plus, malgré une létalité importante parmi elles, 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.*

# Les FDR (hors NRS)

Enfants et adolescents (jusqu'à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique :

Femmes enceintes, en particulier à partir du 2ème trimestre de grossesse ;

Personnes, y compris 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 aigue 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, aspénies anatomiques ou fonctionnelles et traitement immunosuppresseur

# La problématique des femmes enceintes

- Les pandémies antérieures (notamment la grippe espagnole) ont fait de nombreuses victimes chez les femmes enceintes
- Risque maternel plus élevé au cours du 3<sup>o</sup> trimestre
- Données américaines 2009 (*Jamieson DL, Lancet 2009; 374: 451-8*)
  - 32% des femmes enceintes infectées ont été hospitalisées. Taux d'hospitalisation X 4 / population générale
  - 6 des 45 décès étaient des femmes enceintes qui représentent 13% des décès
- Australie- N.Zeelande (*JAMA 12 octobre 2009*) sur 68 patients grippés ayant nécessité ECMO: 6 femmes enceintes et 4 post partum soit **16%**

# Le problème des adjuvants

- Nouveaux adjuvants émulsions lipidiques (squalènes et apparentés)
- Indispensables pour l'immunogénicité des vaccins contre le virus A(H5N1)
- Décision de l'EMA: les vaccins pandémiques sont des variations de vaccins maquette contre le virus A(H5N1) ayant obtenu l'AMM et comportant donc des adjuvants (sauf le vaccin Baxter)

# Les adjuvants sont-ils dangereux?

- Utilisés dans le vaccin grippe saisonnière (Gripguard) sujet < 65 ans. 27 millions de sujets vaccinés: aucun signal inquiétant de pharmacovigilance
- Utilisés dans le vaccin HPV (Cervarix) largement utilisé en Angleterre: pas de signal de pharmacovigilance
- Mais pas d'expérience chez l'enfant (essai clinique 130 enfants 6mois-3ans) et les populations fragilisées

# Restrictions à l'usage des vaccins adjuvés (ou entiers)

- Que fera une forte stimulation immunitaire
  - sur un système en voie de maturation (jeunes nourrissons)
  - Sur un système immunitaire modifié: femmes enceintes, immunodéprimés
  - Chez des transplantés (rejet?) ou porteurs de maladies auto-immunes (réactivation?)
- NB:
  - Les américains n'ont développé que des vaccins non adjuvés
  - La problématique du syndrome de Guillain Barré fait plus référence à un vaccin à virion entier (épidémie de grippe porcine en 1976 aux US) qu'à un problème d'adjuvant
- Que faire si on ne dispose pas d'autres vaccins?

# Problématique des populations fragilisées

- Femmes enceintes:
  - Premier trimestre: pas de vaccination, sauf FDR (vaccin fragmenté non adjuvé)
  - Au-delà du premier trimestre: vaccination prioritaire. Vaccin fragmenté non adjuvé privilégié. Si indisponible et situation pandémique imposant une vaccination: vaccin adjuvé. Dans l'état actuel de la pandémie: attente du vaccin fragmenté non adjuvé
- Nourrissons de 6- 23 mois avec FDR: Vaccin fragmenté non adjuvé privilégié. Si indisponible et situation pandémique imposant une vaccination: vaccin adjuvé
- Transplantés: révision en cours en concertation avec les sociétés savantes concernées

## Situations où l'utilisation d'un vaccin adjuvé (ou entier) n'est pas recommandée

- **Sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère avec des manifestations systémiques touchant un organe central avec un risque théorique de réactivation** (vascularites systémiques, périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodémie généralisée évolutive, sclérose en plaques). **Recommandation: vacciner leur entourage immédiat** (personnes vivant sous le même toit).
- **Nourrissons âgés de 6 à 23 mois sans facteur de risque**. **Recommandation: vacciner leur entourage immédiat** (parents, fratrie, et le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant).

# Schéma vaccinal

- Classiquement, à partir des essais cliniques sur les vaccins A(H5N1) 2 doses (du même vaccin) espacées de 21 jours
- Les données préliminaires d'évaluation des vaccins A(H1N1)v laissent à penser **qu'une seule dose devrait suffire** (*Tristan W, NEJM; 10sept 2009*), **y compris pour les vaccins non adjuvés** (*Greenberg ME NEJM 10 septembre 2009*)
- En suspend:
  - Pour toutes les populations?
  - Dans l'état actuel des AMM, il n'est pas possible de recommander officiellement une dose

# Autres recommandations

- 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**
- Il est souhaitable de réserver des doses du **vaccin produit sur cellule** pour les personnes ayant des **antécédents de réactions anaphylactiques** aux traces de résidus présents dans les vaccins produits sur **œufs**
- La vaccination pourra être proposée aux sujets déclarant avoir déjà été atteints d'une grippe A(H1N1)2009 sans confirmation biologique
- Les autres vaccinations du calendrier vaccinal, en particulier celles des enfants et des adolescents, doivent être poursuivies en évitant les co-administrations, **sans avoir de délai à respecter entre l'administration de ces vaccins**

# Modalités pratiques d'organisation de la vaccination

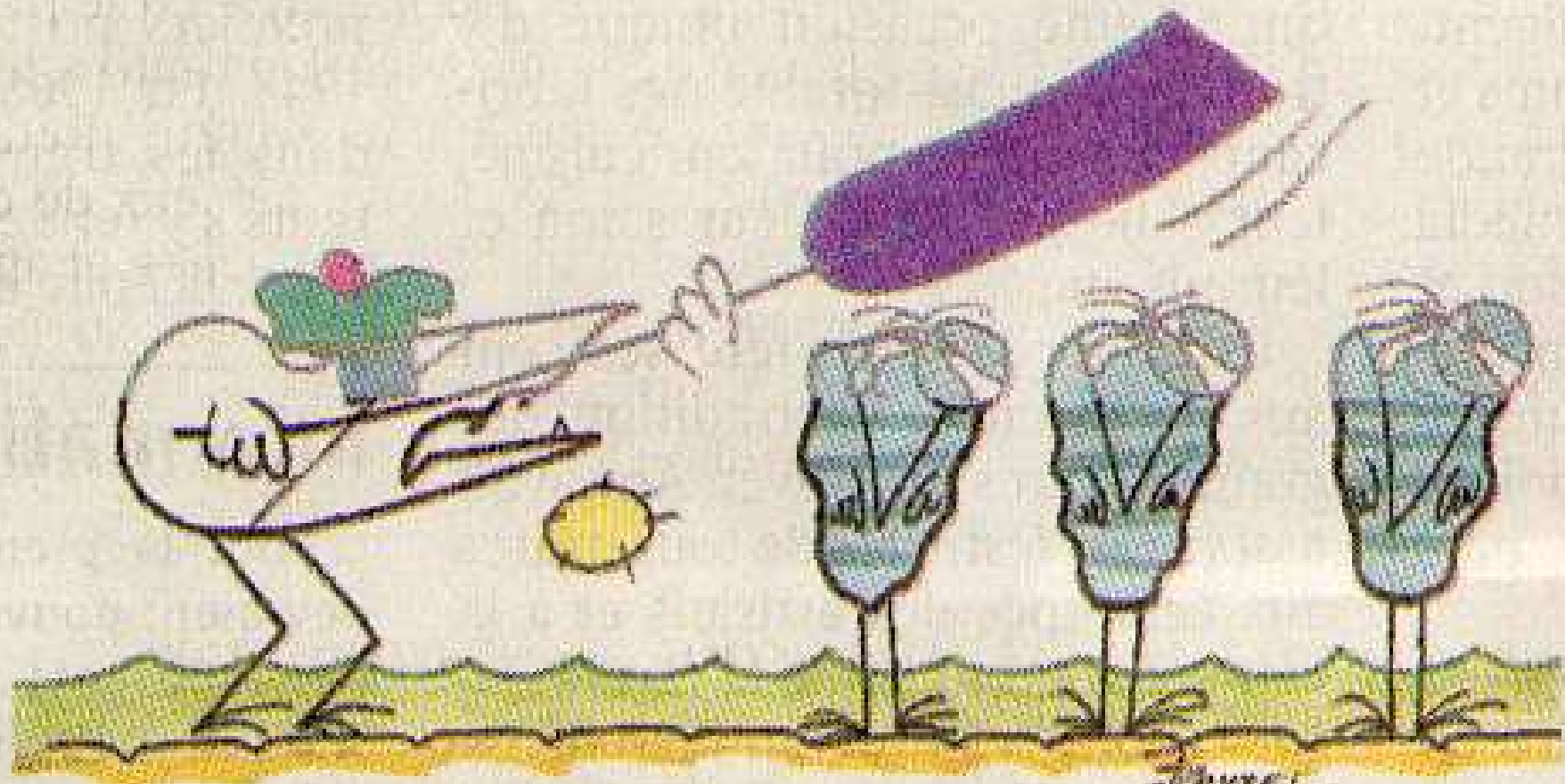
- Professionnels de santé: dans les hôpitaux qui géreront leurs priorités. Démarrage 20 octobre
- Argumentaire avancé pour une vaccination « organisée »:
  - Vaccins délivrés en flacons multi doses (10)
  - Vaccination par groupes de priorités
  - Traçabilité (surtout si 2 doses) et suivi de pharmacovigilance
- La décision a été prise au niveau politique

# Vaccination organisée

- Dans des centres dédiés mis en place par les préfets dans chaque département
- Équipes mobiles (écoles notamment)
- Appel à des volontaires vaccinateurs
- Les sujets à vacciner sont repérés par la CNAM qui enverra les bons
- Un système doit être mis en place pour que le médecin ou l'équipe médicale en charge des personnes avec facteurs de risque puisse les signaler si elles n'ont pas été identifiées par le dispositif
- Il pourrait y avoir des aménagements pour les populations particulières (immunodéprimés)

# Conclusions

- Tâche difficile: des décisions ont du être prises
  - En l'absence de connaissance précises sur la nature de la pandémie
  - Alors que les vaccins n'étaient ni évalués ni disponibles
  - Dans une situation évoluant de jour en jour
- L'acceptabilité de la vaccination semble faible mais:
  - La pandémie n'est pas vraiment là
  - Seuls les anti vaccinaux ont communiqué
- On ne saura que plus tard si on en fait trop ou pas assez...



POUR QU'IL Y AIT LE MOINS DE  
MÉCONTENTS POSSIBLE IL FAUT TOUJOURS  
TAPER SUR LES MÊMES.