



Haut Conseil de la santé publique

**Commission spécialisée Maladies transmissibles
Comité technique des vaccinations**

Pandémie grippale

**Pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre
le virus grippal A(H1N1) v [v pour variant]
22 juin 2009**

Réponse à une saisine du Directeur général de la santé en date du 11 juin 2009

**Pertinence de l'utilisation d'un vaccin monovalent, sans adjuvant,
dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v [v pour variant]
8 juillet 2009**

Réponse à une saisine du Directeur général de la santé en date du 29 juin 2009

**Rapport du Comité de lutte contre la grippe
fonctionnant en groupe de travail du HCSP/CTV**

HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE (HCSP)
COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS (CTV)

Le groupe de travail était constitué des experts du Comité de lutte contre la grippe :

- Brigitte Autran, immunologiste (CTV)
- Jean-Louis Bensoussan, médecin généraliste, GROG
- Jean Beytout, médecin infectiologue (CTV)
- Isabelle Bonmarin, médecin épidémiologiste (InVS)
- Fabrice Carrat, médecin épidémiologiste, INSERM 444, réseau Sentinelles (Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP)
- Marianne Fleury, médecin urgentiste
- Daniel Floret, pédiatre réanimateur (président du CTV) *ou son suppléant* Emmanuel Grimprel, pédiatre
- Sabine Henry, médecin (DGS)
- Daniel Lévy-Bruhl, médecin épidémiologiste, InVS (CTV)
- Bruno Lina, virologue, CNR des virus influenza France Sud, *ou sa suppléante* Martine Valette, virologue
- Pascale Maisonneuve, médecin AFSSAPS (Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP)
- Jean-Claude Manuguerra, virologue Institut Pasteur à Paris, président du Comité de lutte contre la grippe et du groupe de travail HCSP/CTV
- Isabelle Morer, médecin AFSSAPS (CTV)
- Anne Mosnier, médecin épidémiologiste, GROG
- Elisabeth Nicand, microbiologiste, service de santé des armées (CTV)
- Catherine Olivier-Weil, pédiatre
- Olivier Patey, médecin infectiologue
- Christian Perronne, infectiologue (président de la Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP), *ou son suppléant* François Bricaire, infectiologue
- Dominique Peyramond, médecin infectiologue
- Pierre Veyssier, médecin interniste
- Sylvie van der Werf, virologue, CNR des virus influenza France Nord, *ou son suppléant* Vincent Enouf, virologue

SOMMAIRE

I. PREAMBULE

II. LA PANDEMIE GRIPPALE A VIRUS A(H1N1) v

- 1. Rappels sur les virus influenza et la grippe**
 - *Les virus influenza*
 - *La grippe : épidémies et pandémies*
- 2. Situation épidémiologique de la nouvelle grippe à virus A(H1N1) v (6 juillet 2009)**
- 3. Conclusion sur la grippe à virus A(H1N1) v**

III. LES MOYENS DE LUTTE CONTRE UNE PANDEMIE GRIPPALE

- 1. Les antiviraux**
- 2. La vaccination**

IV. LES VACCINS DIRIGES CONTRE LES VIRUS INFLUENZA

- 1. Les vaccins en prévention de la grippe saisonnière en France**
- 2. Les vaccins pandémiques (6 juillet 2009)**

V. MODELISATIONS DE L'IMPACT D'UNE VACCINATION SUR UNE PANDEMIE GRIPPALE

- 1. Synthèse des travaux de modélisation de l'impact d'une vaccination pré-pandémique sur la pandémie grippale.**
 - *Méthodologie*
 - *Résultats*
- 2. Modélisation de l'impact d'une vaccination tardive des adultes en cas de circulation précoce du virus A(H1N1) v et de mise en place d'une vaccination pandémique**
 - *Méthodologie*
 - *Résultats*
- 3. Conclusion sur les modélisations de l'impact d'une vaccination sur une pandémie**

VI. PERSONNES EXPOSEES AU RISQUE

VII. OBLIGATION VACCINALE PAR UN VACCIN PANDEMIQUE

VIII. PROPOSITIONS DU GROUPE DE TRAVAIL HCSP/CTV SUR LA PERTINENCE DE L'UTILISATION D'UN VACCIN PANDEMIQUE, AVEC OU SANS ADJUVANT

IX. REFERENCES

X. ANNEXES

1. Saisine du président du HCSP en date du 11 juin 2009
2. Saisine du président du HCSP en date du 29 juin 2009
3. Etat des lieux du développement et de l'enregistrement auprès de l'EMEA des vaccins dirigés contre le virus grippal A(H5N1) en juin 2009
4. Modélisation de l'impact d'une vaccination pré-pandémique sur la pandémie grippale
5. Modélisation de l'impact d'une vaccination tardive des adultes en cas de circulation précoce du virus A(H1N1) v et de mise en place d'une vaccination pandémique

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché

CHMP : *Committee for Human Medicinal Products*

CSHPPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France

CTV : Comité technique des vaccinations

EMA : Agence européenne du médicament (*European Medicines Agency*)

GMT : moyenne géométrique des titres en anticorps (*geometric mean titres*)

HA : hémagglutinine

HCSP : Haut Conseil de la santé publique

IHA : inhibition de l'hémagglutination

IN : inhibiteurs de la neuraminidase

InVS : Institut de veille sanitaire

OMS : Organisation mondiale de la santé

NA : neuraminidase

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SN : séroneutralisation

I. PREAMBULE

Considérant la survenue possible d'une pandémie due au virus grippal A(H1N1) v pendant l'automne-hiver 2009-2010 et la mise à disposition probablement retardée par rapport au début de la vague pandémique, le Directeur général de la santé a demandé le 11 juin 2009 au Haut Conseil de la santé publique (HCSP) d'émettre un avis sur l'impact que pourrait avoir une campagne de vaccination débutant avant ou en même temps qu'une vague pandémique sur le taux d'attaque, la mortalité et la morbidité de la grippe pandémique¹.

Il était également demandé au HCSP de se prononcer sur l'intérêt d'une obligation vaccinale contre le virus A(H1N1) v soit pour l'ensemble de la population, soit pour certaines catégories de personnels afin d'enrayer ou de réduire significativement la diffusion virale au sein de la population générale ou de certaines catégories de populations fragiles.

Le groupe de travail du HCSP, regroupant les experts du Comité de lutte contre la grippe, a été mis en place afin d'élaborer des recommandations sur la pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v.

Les propositions du groupe de travail ont été validées par le Comité technique des vaccinations (CTV), le 22 juin 2009, et par la Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP, le 26 juin 2009.

Du fait des délais de production et d'obtention des autorisations de mise sur le marché (AMM), en particulier chez l'enfant, la disponibilité tardive des vaccins pandémiques A(H1N1)v avec adjuvant pourrait entraîner une campagne de vaccination retardée par rapport au début de la vague pandémique.

La question était donc posée de l'intérêt de l'utilisation d'un vaccin monovalent sans adjuvant en population générale ou dans certains groupes de populations vulnérables (nourrissons, jeunes enfants, femmes enceintes et personnes de plus de 60 ans, ...) si ce type de vaccin pouvait être disponible plus rapidement que ceux avec adjuvant et autorisé selon la procédure dite de « variation de souche ».

En conséquence, le Directeur général de la santé a demandé le 29 juin 2009 au HCSP d'émettre un avis sur la pertinence de l'utilisation d'un vaccin monovalent, sans adjuvant, dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v pour la population générale ou certains groupes de populations².

Les propositions du groupe de travail, regroupant les experts du Comité de lutte contre la grippe, ont été validées par le Comité technique des vaccinations (CTV) et par la Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP, le 8 juillet 2009.

Les propositions du groupe de travail HCSP/CTV sur la pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v, avec ou sans adjuvant, sont présentées dans le présent rapport.

¹ Cf. annexe 1 la saisine du président du HCSP en date du 11 juin 2009.

² Cf. annexe 2 la saisine du président du HCSP en date du 29 juin 2009.

II. LA PANDEMIE GRIPPALE A VIRUS A(H1N1) v³

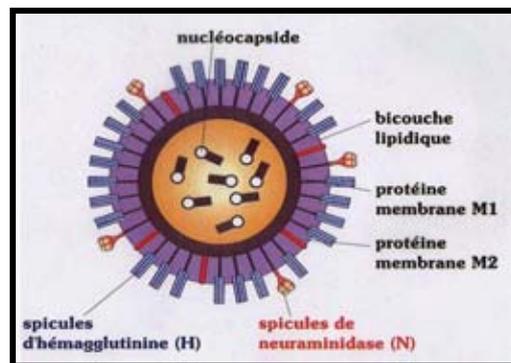
1. Rappels sur les virus influenza et la grippe

- *Les virus influenza*

Les virus grippaux appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* (nom évoquant leur affinité pour le mucus) et sont répartis en trois genres (dits types) : *Influenzavirus A, B* et *C*. La structure des virus influenza de type A (figure 1) est caractérisée par :

- un ARN monocaténaire divisé en huit fragments correspondant chacun à un gène ;
- une nucléocapside pelotonnée sous une enveloppe membranaire (ou *peplos*) ;
- une membrane interne, tapissant la face interne de l'enveloppe, composée de deux protéines de membrane M1 et M2 ;
- des spicules, portées par l'enveloppe, correspondant aux glycoprotéines externes : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA)⁴. Ces dernières structures jouent un rôle important dans la multiplication virale.

Figure 1 : Structure des virus influenza



Une nomenclature officielle des virus grippaux a été définie dès les années 1970. Les souches sont classées suivant le type du virus A, B ou C, puis l'hôte d'origine est indiqué pour les souches d'origine non humaine, puis l'origine géographique, le numéro de la souche, l'année d'isolement et le sous type d'HA et de NA pour les virus de type A.

Exemples :

- pour une souche humaine : A/ Singapore/1/57 (H2N2)
A/Paris/2618/2009(H1N1)

Et s'il s'agit du nouveau virus variant d'origine porcine on ajoute le v de variant comme suit :
A/Paris/2590/2009(H1N1) v

- pour une souche aviaire : A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1).
- pour une souche porcine : A/Swine/England/195852/92(H1N1)

L'hémagglutinine et la neuraminidase subissent des modifications antigéniques de deux sortes : mineures (ou glissements) et majeures (appelées « cassures » ou « sauts antigéniques ») résultant de modifications génétiques (**tableau I**). Les capacités de mutation

³ A(H1N1) v identifie le virus émergent.

⁴ Plusieurs types moléculaires d'HA ou de NA ont été décrits à ce jour (16 pour HA et 9 pour NA), tous rencontrés chez les oiseaux. Seuls certains existent chez l'Homme.

de ces virus expliquent leur évolution permanente. Seuls les virus de type A sont susceptibles d'entraîner des pandémies.

Tableau I : Les variations antigéniques des virus influenza humains

	Cassures	Glissements
Types	Type A	Types A et B
Mécanisme	Réassortiment de gènes (virus animaux) Changements majeurs des gènes de NA et HA	Mutations ponctuelles Dérives antigéniques progressives
Modifications antigéniques	<i>Majeures</i>	<i>Mineures</i>
Conséquences		
Taxonomiques	Apparition de nouveaux sous-types A	Apparition de nouveaux variants
Immunitaires	Pas d'immunité croisée entre deux sous-types A	Immunité croisée partielle entre deux variants consécutifs
Epidémiologiques	<i>Pandémies</i>	<i>Epidémies annuelles</i>

Le virus A(H1N1) v est un virus réassorti⁵ contenant des gènes de plusieurs virus connus d'origine porcine, aviaire et humaine.

▪ *La grippe : épidémies et pandémies*

En dehors des épidémies saisonnières annuelles, la grippe peut se manifester sous forme de pandémie⁶. Une pandémie grippale correspond à une forte augmentation au niveau mondial, dans l'espace et le temps, du nombre de cas et de leur gravité du fait de l'apparition d'un nouveau de virus grippal de type A doté de caractères phénotypiques inédits (antigéniques par exemple), résultant d'une modification génétique majeure et contre lequel la population mondiale n'est pas protégée.

Les trois pandémies du XX^{ème} siècle (**tableau II**) ont permis de commencer à appréhender les mystères de la grippe et notamment la compréhension des mécanismes de variations des virus influenza.

La pandémie la plus meurtrière connue à ce jour est celle de la « grippe espagnole ». Une autre particularité de cette pandémie est qu'elle tua principalement de jeunes adultes, 99 % des décès étant survenus avant soixante-cinq ans et plus de la moitié entre vingt et quarante ans [1]. Cette forte létalité s'explique par un taux d'attaque très élevé (près de 50 % des personnes exposées) et par la sévérité extrême des symptômes.

Tableau II : Les trois grandes pandémies grippales du XX^{ème} siècle

Pandémie	Date	Décès (millions)	Virus impliqué	Index de sévérité
Grippe espagnole	1918-1920	30 à 100	A(H1N1)	5
Grippe asiatique	1957-1958	1 à 1,5	A(H2N2)	2
Grippe de Hong Kong	1968-1969	0,75 à 1	A(H3N2)	2
Grippe A(H1N1) v	2009	-	A(H1N1)	?

⁵ Un **virus réassorti** est un virus qui est exclusif uniquement à une seule espèce animale et qui a contaminé une autre espèce animale ou humaine avec de nouveaux segments génétiques.

⁶ PAN (tous) DEMOS (peuple): qui frappe tout le monde.

2. Situation épidémiologique de la nouvelle grippe à virus A(H1N1) v (6 juillet 2009)

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

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

La mise en alerte des systèmes de veille sanitaire dans de nombreux pays a ainsi permis de suivre la diffusion de l'épidémie et d'observer l'évolution rapide du nombre des cas et de pays touchés. En quelques semaines, depuis le début de l'alerte, 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 rapportée dans de nombreux pays⁷.

Il est à noter que la grippe à virus A(H1N1)v, initialement appelée grippe porcine par l'OMS, a également été nommée, par différentes institutions internationales, grippe nord-américaine, grippe mexicaine ou grippe nouvelle avant que l'OMS ne recommande le nom de grippe A(H1N1) le 30 avril 2009.

En France, la définition des cas et donc la liste des pays d'exposition sont actualisées régulièrement par l'Institut de veille sanitaire (InVS)⁸.

D'après les données disponibles à ce jour, les tableaux cliniques des cas de grippe vont d'une atteinte bénigne et non fébrile des voies respiratoires supérieures à des pneumonies sévères voire mortelles. Des symptômes digestifs (nausées, vomissement et/ou diarrhées) ont également été observés chez 38% des patients ambulatoires aux Etats-Unis [2].

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 (75 %) [3].

⁷ Source InVS : <http://www.invs.sante.fr>

⁸ Définition des cas : http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_dossier/definition_cas_h1n1_070709.pdf

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.

Au total, l'évaluation initiale de la gravité d'une pandémie est complexe du fait de son évolution progressive dans le temps. Cette gravité est fonction des caractéristiques du virus, des manifestations cliniques et épidémiologiques, de la vulnérabilité de la population et des capacités d'action de la population (accès aux soins, préparation et planification) [2].

3. Conclusion sur la grippe à virus A(H1N1) v

L'histoire a montré que les pandémies grippales du passé ont été variables en gravité, avec des conséquences sanitaires pouvant être très différentes en fonction de divers facteurs.

La gravité peut varier ainsi d'un pays à l'autre et, au sein d'un même pays, en fonction des groupes de population et des localisations géographiques. La symptomatologie peut également varier, notamment quand les infections se produisent dans des populations vulnérables.

En conséquence, le suivi épidémiologique, clinique et virologique est essentiel pour détecter les changements en matière de morbidité, de complications, de la transmissibilité, de la virulence et d'autres facteurs liés au virus, notamment les possibilités de réassortiments génétiques.

Enfin, il est rappelé que des cas de «grippe aviaire» à virus grippal A(H5N1) continuent d'être régulièrement signalés. Au total, de 2003 au 16 juin 2009, 433 cas humains confirmés biologiquement ont été notifiés à l'OMS (dont 262 décès : létalité de 61%).

III. LES MOYENS DE LUTTE CONTRE UNE PANDEMIE GRIPPALE

Le risque de pandémie grippale est pris en compte par les pays de la Communauté européenne, et notamment par la France qui dispose d'un plan national de lutte élaboré dans la perspective d'un tel événement [4].

Les moyens sanitaires de prévention et de lutte contre une pandémie comprennent entre autres:

- des moyens d'action de type individuel (respect des règles d'hygiène ou port d'équipements de protection par exemple) ou des démarches de type collectif (restriction des regroupements par exemple) [4,5] ;
- l'utilisation de produits de santé, notamment les antiviraux et la vaccination.

L'impact d'une pandémie a été modélisé par plusieurs équipes internationales qui convergent vers des conclusions similaires [6-11]. La possibilité de contrôler la pandémie à sa source ou de la contenir en limitant son impact nécessite la combinaison de plusieurs stratégies de lutte dès que la transmissibilité du virus dépasse un certain seuil. (R_0^9 autour de 1.8).

Un élément important conditionnant l'impact de ces mesures est la rapidité de mise en place de chacune des stratégies.

1. Les antiviraux

La réflexion sur l'utilisation des antiviraux est fonction des données scientifiques et épidémiologiques actuelles :

- les antiviraux sont destinés en priorité au **traitement curatif**. Les stocks en France sont supérieurs aux recommandations de l'OMS par pays et permettent la « sanctuarisation » d'un stock de 12 à 15 millions d'équivalents traitements d'inhibiteurs de la neuraminidase (IN)¹⁰ réservé à un usage curatif ;
- la prescription d'un traitement antiviral à visée prophylactique aux contacts étroits des cas suspects peut être envisagée dans certaines situations comme, *par exemple*, chez les sujets contacts présentant des facteurs de risque particuliers.

La stratégie d'utilisation en prophylaxie des antiviraux n'est jamais généralisée à l'ensemble de la population. Il est important de noter que :

- chez de jeunes enfants, l'existence d'un vide thérapeutique chez les moins d'un an, réel en période de grippe saisonnière, risquait d'être préoccupant en période pandémique. Le rapport bénéfice/risque de la prescription d'IN dans cette population est peu connu. En conséquence, le CHMP (*Committee for Human Medicinal Products*) de l'agence européenne du médicament (*EMA*) a considéré qu'il existait un rapport bénéfice/risque positif pour l'utilisation de l'oseltamivir pour le traitement des enfants de moins de un an, une fois la pandémie officiellement déclarée par l'OMS¹¹. Du fait du nombre de données moins important pour l'utilisation en prophylaxie, les médecins devraient peser soigneusement les bénéfices et les risques ;

⁹ Le R_0 ou taux de reproduction de base de l'infection : nombre moyen de sujets qu'un individu « représentatif » infecté par le virus grippal va contaminer dans une population entièrement réceptive.

¹⁰ C'est-à-dire oseltamivir (Tamiflu®) et zanamivir (Relenza®).

¹¹ Recommandations sur l'utilisation de l'oseltamivir chez les nourrissons de moins d'un an : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Information-produit-Information-traitement/Recommandations-sur-l-utilisation-de-Tamiflu-R-oseltamivir-chez-les-nourrissons-de-moins-de-1-an>

- l'impact de l'utilisation à grande échelle des IN, notamment chez l'enfant, n'est pas connu compte tenu de leur utilisation limitée en Europe ;
- l'impact de la prescription d'IN sur la prévention des complications et sur la létalité, sur la transmission «intra familiale» ou en collectivité du virus et sur la durée de la contagiosité reste à démontrer ;
- la recherche d'une efficacité optimale de ces molécules sur la souche pandémique, pourrait rendre nécessaire l'utilisation de doses plus élevées, d'une voie d'abord parentérale ou d'un traitement prolongé pour la prise en charge des malades ;
- les phénomènes de résistance sont à prévoir et nécessitent l'acquisition et la mise à disposition de plusieurs molécules. Leur délai d'apparition serait probablement plus rapide en cas de prescription inappropriée, mauvaise observance, mésusage de ces produits.

Les données virologiques disponibles à ce jour concernant le virus A(H1N1) v ont montré que ces souches isolées à ce jour étaient sensibles à l'oseltamivir et au zanamivir et résistantes à l'amantadine.

2. La vaccination

Le vaccin est le meilleur moyen de prévention contre la grippe, en termes d'efficacité et de coût. Il apparaît essentiel de disposer d'un vaccin contre le virus pandémique le plus rapidement possible et en quantité aussi importante que possible, la couverture de l'ensemble de la population étant souhaitable dès la déclaration d'une pandémie.

Le vaccin utilisable au moment de la pandémie doit comporter dans sa composition la souche en circulation responsable de celle-ci et doit être disponible le plus précocement possible. Le choix de cette souche conditionne l'efficacité du vaccin. Ce vaccin dit «pandémique» ne peut être développé que lorsque la souche pandémique est isolée, génétiquement modifiée et transmise aux industriels producteurs. Un délai de plusieurs semaines est à prévoir entre le début de la pandémie et la mise à disposition des premiers lots de vaccin pandémique.

IV. LES VACCINS DIRIGES CONTRE LES VIRUS INFLUENZA

1. Les vaccins en prévention de la grippe saisonnière en France

Les vaccins utilisés en prévention de la grippe saisonnière en France 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 plus¹².

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.

2. Les vaccins pandémiques

Il est rappelé les points suivants :

- La nécessité de développer très rapidement un vaccin pandémique, une fois que la souche responsable est connue, avait conduit l'EMEA (*European Medicinal Evaluation Agency*) à émettre des recommandations destinées aux laboratoires développant ce type de vaccin [12].

Ainsi, 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). Une charge antigénique plus faible doit permettre d'augmenter le nombre de doses vaccinales produites et une diminution du délai de leur mise à disposition.

Un laboratoire a développé un vaccin produit sur cellules, basé sur virus entier sans adjuvant et contenant 7,5 µg d'hémagglutinine par dose¹¹.

- Les vaccins pandémiques prototype ("*Mock-up*" pandemic vaccines) ne peuvent être commercialisés que si une pandémie de grippe a été déclarée officiellement par l'OMS/EU et à la condition que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) prenne en considération la souche pandémique officiellement déclarée. A ce jour, quatre vaccins pandémiques ont obtenu une AMM¹³.

Les vaccins à usage pré-pandémique dits «pré-pandémiques» sont définis comme pouvant être utilisés avant la déclaration officielle par l'OMS d'une situation pandémique. À ce jour, un seul vaccin pré-pandémique a obtenu une AMM dans l'indication « immunisation active contre le sous type A(H5N1) du virus de la grippe ». Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a émis, en septembre 2008, des recommandations sur la pertinence et le moment de l'utilisation de ce vaccin [13].

¹² Guide des vaccinations – Edition 2008 disponible sur le site :

http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide_2008/pdf/GV2008_P2_Grippe.pdf

¹³ L'état des lieux, en juin 2009, en matière de développement et d'enregistrement auprès de l'EMEA des vaccins dirigés contre le virus grippal A(H5N1) est présenté dans l'annexe 3.

- Les vaccins pandémiques et pré-pandémiques ont une AMM chez le sujet de 18 à 60 ans. Le CHMP (*Committee for Human Medicinal Products*) de l'EMA a donné en mai 2009 un avis favorable à une utilisation chez le sujet de plus de 60 ans. Chez l'enfant, les études sont en cours.
- D'après les données disponibles, le vaccin antigrippal saisonnier utilisé au cours de l'hiver 2008-2009 n'induit pas de protection croisée vis-à-vis du virus émergent.

Au total, le développement des vaccins pré-pandémiques était nécessaire afin de démontrer l'immunogénicité et l'innocuité de vaccin monovalent, leur potentiel (ajout et nature de l'adjuvant, dose d'antigène) et leurs modes d'administration (doses, nombres d'injections...). 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 le quatrième trimestre de l'année 2009 et ne concerneront pas initialement les enfants.

Concernant les adjuvants de type émulsion lipidique, il est impératif d'insister sur l'absence de données de tolérance à long terme lors de l'utilisation de cette classe d'adjuvant, notamment en cas de vaccination de masse. La perspective d'utiliser dans ces conditions un vaccin contenant un adjuvant stimulant fortement l'immunité chez des sujets dont le système immunitaire est en pleine maturation ou modifié n'est pas sans soulever de nombreuses questions et doit être étudiée.

L'EMA 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 [12]. Par conséquent, ceci implique qu'il ne peut y avoir de variation à partir du vaccin saisonnier même pour un vaccin sans adjuvant.

V. MODELISATIONS DE L'IMPACT D'UNE VACCINATION SUR UNE PANDEMIE GRIPPALE

1. Synthèse des travaux de modélisation de l'impact d'une pré vaccination pandémique sur la pandémie grippale¹⁴

En septembre 2008, dans le cadre des réflexions du Comité de lutte contre la grippe sur l'intérêt d'une vaccination pré-pandémique, il a été demandé à l'InVS et l'Inserm de modéliser l'impact de la pré-vaccination sur la pandémie en se basant, pour l'efficacité vaccinale, sur les données du dossier d'AMM du vaccin à usage pré-pandémique et sur la doctrine française du traitement curatif par antiviral spécifique de tous les patients.

L'Inserm avait développé un modèle pour simuler la diffusion du virus grippal dans la communauté française et analyser l'impact des antiviraux, de la vaccination, de la quarantaine et des fermetures d'établissements [8]. Ce modèle, utilisant un taux de reproduction de base (R_0)¹⁵ de 2,0 en moyenne, a été repris et la proportion de sujets protégés en début de pandémie a été modifiée en fonction des stratégies vaccinales utilisées avant que la pandémie ne démarre.

▪ *Méthodologie*

La stratégie de référence associe le traitement curatif des cas et leur isolement pour limiter une pandémie survenant dans une population totalement réceptive. Les hypothèses suivantes ont été faites :

- 90 % des cas accèdent au système de soins ;
- le traitement curatif est donné à 100% de ces 90% ;
- avec la répartition suivante : 40% à J1 de leur maladie, 30% à J2 et 30% après J2 ;
- 80 % des cas accédant au système de soins sont isolés à domicile pendant 7 jours.

Les stratégies vaccinales testées ont varié selon le groupe-cible choisi, l'efficacité et la couverture vaccinale :

- Groupes cibles : enfants de 3 à 17 ans, adultes de 18 à 64 ans et seniors de 65 ans et plus¹⁶.
- Efficacité vaccinale : l'estimation de l'efficacité attendue d'une dose et de deux doses de vaccin est basée sur les résultats de séro-protection, mesurée par inhibition de l'hémagglutination à J21 pour le vaccin considéré¹⁷, les titres considérés comme protecteurs étant égaux ou supérieurs au 1/40^e. Le scénario optimiste a repris les données de protection obtenues entre souches homologues et le scénario pessimiste celles obtenues entre souches hétérologues.
- Couverture vaccinale : 100 % et 50 % ont été testées.

Les indicateurs mesurés étaient le taux d'attaque de sujets infectés (TA), le taux d'hospitalisation et de décès, les besoins en antiviraux, la durée de la pandémie, le nombre de journées de travail perdues et l'efficience.

¹⁴ « Modélisation de l'impact de la pré-vaccination pandémique sur la pandémie grippale » décembre 2008 – I. Bonmarin, D. Levy-Bruhl (InVS/DMD), Fabrice Carrat (Inserm/U707) – étude non publiée

¹⁵ Cf. en page 9 LA Note de bas de page N°10.

¹⁶ Les professionnels de santé n'étaient pas pris en compte ainsi que les enfants de moins de 3 ans, considérés comme ne pouvant être vaccinés (vaccin non étudié dans cette tranche d'âge).

¹⁷ C'est-à-dire le vaccin pré-pandémique ayant obtenu une AMM en mai 2008 (cf. **annexe 3**).

▪ *Résultats*

L'impact de la vaccination, en terme de réduction du nombre total de malades, est d'autant plus grand que la couverture vaccinale est large, que le vaccin est efficace et que le schéma vaccinal est complet (deux doses de vaccin pré-pandémique).

Le TA global concernant les sujets infectés était de 48 % sans mesures de contrôle et de 44 % avec le traitement curatif des cas accédant au système de soins.

Les stratégies suivantes, associées au traitement curatif des cas, permettaient d'enrayer totalement ou presque la pandémie ($TA \leq 5\%$) :

- vaccination de l'ensemble de la population avec deux doses (scénario optimiste et scénario pessimiste) ;
- vaccination des enfants et des seniors avec deux doses associée à la vaccination des adultes avec une seule dose si couverture de 100 % ou avec 2 doses si couverture de 50 %.

Les autres stratégies vaccinales conduisaient à un TA variant de 19 % à 43 % (**cf. annexe 4**).

Les résultats permettaient de hiérarchiser les groupes cibles en fonction des objectifs de la stratégie de réponse sanitaire du plan national pandémie grippale. Ainsi, la vaccination avec deux doses des enfants était la stratégie la plus efficace ramenant le TA à 25 %.

Ce travail a été complété par une stratégie non testée à l'époque : la vaccination par deux doses des adultes dans le cadre d'un scénario optimiste (efficacité vaccinale à deux doses). Le TA passe à 1 %, comparée à 25 % pour la vaccination seule des enfants. Le nombre de doses est plus du double (78 000 000 *versus* 31 000 000) mais l'efficacité est assez comparable puisqu'il faut 3,1 doses pour éviter une infection en vaccinant les adultes contre 2,8 pour la vaccination des enfants.

2. Modélisation de l'impact d'une vaccination tardive des adultes en cas de circulation précoce du virus A(H1N1) v et de mise en place d'une vaccination pandémique

L'objectif de cette modélisation était d'évaluer par simulation l'intérêt d'une vaccination tardive des adultes en cas de circulation précoce du virus A(H1N1) v et de mise en place d'une vaccination pandémique.

▪ *Méthodologie*

Le modèle simulé utilise la même stratégie de référence que celle qui a fait l'objet de l'analyse citée *supra* (traitement curatif des cas et leur isolement).

Par rapport aux scénarios explorés dans la modélisation précédente sur la vaccination pré-pandémique contre un virus à potentiel pandémique A(H5N1), les différences sont les suivantes :

- le schéma vaccinal comporte deux doses (à trois semaines d'intervalle) pour tous les vaccinés, y compris les adultes ;
- une immunité partielle est obtenue quinze jours après la première dose et l'immunité complète sept jours après la seconde dose ;
- l'efficacité vaccinale après deux doses est à 90 % sauf chez les sujets âgés où elle est de 80 % ;

- la couverture vaccinale testée est de 90 % (et non 50 %) ;
- il s'agit ici d'une vaccination per pandémique avec une vaccination de la population-cible obtenue en 15 jours ou 45 jours ;
- la vaccination démarre à J0 ou à J30 (J0 correspond au moment où est simulée l'introduction de dix cas dans la population).

Les scénarios explorés sont les suivants :

- ✚ Vaccination des adultes seuls
- ✚ Vaccination des adultes et seniors de façon concomitante
- ✚ Vaccination des adultes et les enfants sont vaccinés 30 jours après
- ✚ Vaccination concomitante des adultes et seniors et enfants vaccinés 30 jours après.

Pour l'ensemble de ces scénarios, tous les sujets qui auraient été infectés par le virus A(H1N1) v ne sont pas vaccinés et une immunité partielle est toujours obtenue à partir du 15^e jour (cf. annexe 5).

Il est à noter que tous les sujets qui auraient été infectés par le virus A(H1N1) v ne sont pas vaccinés.

▪ Résultats

Le taux d'attaque de sujets infectés et le nombre de vaccins utilisés, en fonction des différents scénarios explorés, sont présentés dans le tableau III.

Tableau III : Taux d'attaque de sujets infectés et nombres de vaccins utilisés

Scénarios	TA d'infections	Nombre de vaccins utilisés	Vaccins utilisés / infection évitée
Aucune vaccination	43%	-	Référence
Vaccination en 15 jours des adultes, débutée à J0	15%	70 935 484	4,2
Vaccination en 45 jours des adultes, débutée à J0	22%	67 234 311	5,3
Vaccination en 15 jours des adultes, débutée à J0 et suivi de celle des enfants 30 jours après	15%	91 612 098	5,4
Vaccination en 45 jours des adultes, débutée à J0 et suivie de celle des enfants 30 jours après	19%	87 289 744	6,0
Vaccination en 15 jours des adultes, débutée à J30	39%	56 135 023	23,2
Vaccination en 45 jours des adultes, débutée à J30	41%	51 153 035	42,2
Vaccination en 15 jours des adultes et seniors, débutée à J0	12%	88 940 899	4,7
Vaccination en 45 jours des adultes et seniors, débutée à J0	18%	85 502 534	5,6
Vaccination en 15 jours des adultes et seniors, débutée à J0 et suivi de celle des enfants 30 jours après	14%	109 398 568	6,2
Vaccination en 45 jours des adultes et seniors, débutée à J0 et suivi de celle des enfants 30 jours après	19%	104 280 881	7,2
Vaccination en 15 jours des adultes et seniors, débutée à J30	38%	74 248 565	24,5
Vaccination en 45 jours des adultes et seniors, débutée à J30	38%	67 691 926	22,4

--	--	--	--	--

Les résultats de cette modélisation démontrent les éléments suivants :

1. Quelque soit le scénario, le début tardif de la mise en œuvre de la vaccination (à J30 au lieu de J0¹⁸) la rend inefficace d'un point de vue épidémiologique.
2. Quelque soit le scénario, l'obtention retardée de la couverture vaccinale souhaitée (de J15 à J45) réduit un peu l'efficacité mais garde un bon potentiel d'un point de vue épidémiologique (TA respectifs de 14,6 vs 22,0 % pour un nombre respectif de doses consommées de 70 900 000 doses vs 67 200 000 doses respectivement).
3. La vaccination des adultes de 15 à 45 jours réduit la baisse du taux d'attaque de près de 50 % (15 % vs 22 %). Le temps nécessaire à la vaccination de la population cible (15 ou 45 jours) fait d'autant moins baisser le taux d'attaque que le délai d'obtention de l'immunité de la population est grand de part le décalage de vaccination entre les groupes (enfants vaccinés 30 jours après) ou le début de la vaccination par rapport au début de l'épidémie (J0 ou J30).
4. Dans ce modèle, la vaccination des enfants, ici programmée 30 jours après celle des adultes, n'apporte pas de bénéfice sur la diminution du taux d'attaque [TA respectifs de 14,8 vs 14,6 % (*augmentation artéfactuelle liée au caractère aléatoire des simulations*) pour un nombre respectif de doses consommées de 91 600 000 doses vs 70 900 000 doses respectivement].
5. Dans ce modèle, la vaccination des personnes âgées, ici programmée en même temps que celle des adultes, apporte un bénéfice marginal sur la diminution du taux d'attaque (TA respectifs de 12,4 % vs 14,6 % pour un nombre respectif de doses consommées de 88 900 000 doses vs 70 900 000 doses respectivement).
6. Plus la taille de la population vaccinée est large, plus le TA est faible mais cette baisse n'est pas proportionnelle. L'efficacité, mesurée en nombre de doses de vaccin par infection évitée, est moins bonne quand la taille de la population augmente et ce d'autant plus que le délai entre le début de l'épidémie et la fin de la vaccination est long.

La vaccination des adultes per pandémique **précoce** par rapport au début de circulation active du virus associée à une bonne couverture vaccinale est la meilleure stratégie en termes d'impact sur l'épidémie (diminution du TA) parmi les scénarios analysés dans ce modèle.

3. Conclusion sur les modélisations de l'impact d'une vaccination sur une pandémie

Il est rappelé que ces modèles partent de paramètres issus d'hypothèses par définition théoriques, en particulier :

- l'efficacité des antiviraux pour prévenir les décès ;
- l'efficacité vaccinale d'une ou de deux doses de vaccin sur les souches pandémiques ;
- l'absence de vaccination des personnes «grippés» ce qui implique la possibilité de diagnostic d'infection grippale chez n'importe quel sujet, sans oublier le problème des formes asymptomatiques.

A ce jour, les tranches d'âges les plus touchées par le virus A(H1N1) v sont comprises entre 5 et 50 ans et la très grande majorité des cas graves et des décès sont enregistrés chez les moins

¹⁸ J0 correspond au moment où est simulée l'introduction de dix cas dans la population

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 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 porcin classique.

Parmi les scénarios analysés dans ce modèle, une vaccination des adultes per pandémie **précoce** (par rapport au début de circulation active du virus) associée à une bonne couverture vaccinale est la meilleure stratégie vaccinale en termes d'impact sur l'épidémie (diminution du taux d'attaque).

Dans ce second modèle, il faut noter que la vaccination des enfants, en même temps ou avant celle des adultes, n'a pas été prise en compte dans les scénarios pour des raisons liées à la probable disponibilité des AMM en fonction des tranches d'âge¹⁹. Si cette vaccination pouvait précéder ou être concomitante de celle des adultes, elle devrait être envisagée. En effet, en se basant sur les résultats obtenus avec les modèles appliqués au virus A(H5N1), cette stratégie serait la plus efficace : avec moins de doses, on obtient le même impact.

Par ailleurs, en dehors des tendances tirées de l'analyse des résultats des scénarios et abstraction faite des limites liées aux AMM, le bon sens indique que la vaccination des sujets âgés de 5 à 50 ans, qui représentent l'essentiel des tranches d'âges touchées, serait aussi efficace que la vaccination de l'ensemble de la population.

Enfin, il est important de garder à l'esprit que ces modèles et l'analyse de leurs résultats ne prennent pas en compte les aspects logistiques : ceux liés à l'achat (contrats, budgets, livraisons dans le temps,...), ni ceux liés à l'organisation de la vaccination en pratique. Ils ne prennent pas non plus en compte le volet pharmacovigilance de cette vaccination qui pourrait limiter, lors de leur utilisation massive, l'intérêt de la vaccination et/ou des antiviraux.

¹⁹ L'AMM pour les 18-60 ans est attendue avant celle pour les autres tranches d'âge.

VI. PERSONNES EXPOSEES AU RISQUE

Classiquement, les nourrissons, les jeunes enfants, les personnes âgées, les femmes enceintes, les sujets présentant des maladies chroniques sous-jacentes ou une immunosuppression sont exposés à un risque accru de décès ou de complications de la *grippe saisonnière*.

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

Selon les données disponibles, les tranches d'âges les plus touchées par le virus A(H1N1) v sont celles comprises entre 5 et 50 ans et la très grande majorité des cas graves et des décès sont enregistrés chez les sujets de moins de 59 ans (75 %) [1].

L'accès au système de soins, au niveau pré-hospitalier et hospitalier, et sa qualité modulent l'impact d'une pandémie. Les professionnels de santé et de secours qui mettront en œuvre les mesures préconisées sont ainsi particulièrement exposés au risque, et notamment le personnel pré et extrahospitalier.

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

Le premier groupe identifié était celui des professionnels de santé nécessaires au maintien de l'organisation des soins (évalué à environ deux millions) et correspondait aux professionnels suivants :

- les médecins salariés et libéraux ayant une activité de soins ;
- les infirmier(e)s, aides soignant(e)s, kinésithérapeutes, sages femmes, manipulateurs (trices) radio... ;
- les personnes travaillant dans les pharmacies et les laboratoires ;
- les personnels des services ambulanciers ;
- les personnes travaillant dans les établissements de soins et à domicile.

Les justifications de cette recommandation étaient les suivantes :

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

VII. OBLIGATION VACCINALE PAR UN VACCIN PANDEMIQUE

La mise à disposition des vaccins pandémiques interviendra vraisemblablement alors que la pandémie grippale sera largement installée. Dès lors, cette mesure apparaîtra davantage comme une mesure de protection individuelle plutôt que comme une mesure de santé publique destinée à enrayer la pandémie.

Il est par ailleurs vraisemblable que ces vaccins seront mis à disposition alors qu'ils n'auront pas, en matière d'immunogénicité et de tolérance, fait l'objet d'une évaluation dans certaines tranches d'âge. Cette situation va évoluer avec le temps. La détermination des populations qui pourraient être ciblées par une obligation vaccinale sera donc difficile à fixer et évolutive dans le temps.

Enfin, l'évaluation de ces vaccins en matière de tolérance sera nécessairement minimale lorsque leur utilisation sera décidée.

PROPOSITIONS DU GROUPE DE TRAVAIL HCSP/CTV

- *Concernant la pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v.*

Face aux constats présentés *supra*, dans la situation épidémiologique actuelle et dans l'état des connaissances à cette date, les recommandations du groupe de travail HCSP/CTV étaient les suivantes :

- L'utilisation, si possible avant ou le plus tôt possible après le début de la circulation active du virus A(H1N1) v en France, du vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v chez l'adulte de 18 à 60 ans, dans le cadre de l'AMM actuelle et sous réserve de la modification de dossier suite à la variation de souche ;
- L'utilisation, si possible avant ou le plus tôt possible après le début de la circulation active du virus en France, du vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v chez les enfants de 3 à 18 ans et au fur à mesure de la disponibilité des résultats d'étude dans les différentes tranches d'âge, au cas où l'AMM actuelle évoluerait pour inclure les enfants.

Il est souligné que la mise en œuvre d'une vaccination au-delà du trentième jour suivant le début de la circulation active du nouveau virus A(H1N1) v en France n'aurait aucun impact sur l'évolution de la pandémie, quelle que soit la population ciblée. En revanche, la vaccination garderait tout son intérêt à titre de protection individuelle.

Le groupe rappelle que le degré d'efficacité clinique de la vaccination pandémique est incertain et qu'elle peut ne procurer qu'une protection incomplète contre le virus pandémique. Les mesures de protection barrière contre le virus doivent donc être maintenues (évitement, lavage des mains, port d'appareils de protection respiratoire...), même par les sujets vaccinés.

Par ailleurs, le groupe recommande que la balance bénéfice/risque de la vaccination par un vaccin pandémique soit évaluée régulièrement par les experts du Comité de lutte contre la grippe en fonction des données nouvelles (données épidémiologiques, cliniques et virologiques - données de tolérance et d'immunogénicité sur les vaccins - évolution des AMM).

Les propositions du groupe de travail ont été validées par le CTV, le 22 juin 2009, et par la Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP, le 26 juin 2009.

- *Concernant la pertinence de l'utilisation d'un vaccin monovalent, sans adjuvant, dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v pour la population générale ou certains groupes de populations*

Le groupe de travail estimait, 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 des recommandations concernant la stratégie d'utilisation de ces futurs vaccins pandémiques à cette date.

En l'état actuel des connaissances sur la grippe A(H1N1) v, à partir des études de modélisation citées *supra* et des connaissances sur les vaccins existants contre les virus influenza, le groupe de travail soulignait 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 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 ;
- dans une situation pandémique, proposer un vaccin avec adjuvant pour les enfants de plus de trois ans pourrait être une solution acceptable. Au-dessous de cet âge, l'option à retenir serait de proposer un vaccin sans adjuvant, position qui pourrait 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 s'appliquent à la femme enceinte ;
- il n'est pas envisagé de vacciner les enfants de moins de six mois pour lesquels une protection indirecte par la protection de leur entourage immédiat est recommandée ;
- l'intérêt de la vaccination des personnes de plus de 60 ans peut être discutable car elles semblent actuellement peu affectées par la grippe à virus A(H1N1) v et il pourrait exister une mémoire immunitaire résiduelle chez certaines d'entre elles.

Les propositions du groupe de travail ont été validées par le CTV et par la Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP, le 8 juillet 2009.

VIII. REFERENCES

1. Simonsen L. et al. Pandemic versus Epidemic Influenza Mortality: A Pattern of Changing Age Distribution. *JID* 1998;178:53–60
2. Relevé épidémiologique hebdomadaire – OMS – N°21.2009, 84, 185-196
Disponible sur le site : <http://www.who.int/wer/2009/wer8421/en/index.html>
3. Relevé épidémiologique hebdomadaire – OMS – N°22.2009, 89, 197-212
Disponible sur le site : <http://www.who.int/wer/2009/wer8422/en/index.html>
4. Plan national de prévention et de lutte « Pandémie grippale » n° 150 /SGDN/PSE/PPS du 20 février 2009.
Disponible sur le site : http://www.grippeaviaire.gouv.fr/IMG/pdf/PLAN_PG_2009.pdf
5. Bell DM; World Health Organization Writing Group. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerg Infect Dis.* 2006 Jan; 12(1):88-94.
6. Germann TC et al. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proc Natl Acad Sci* 2006 Apr 11;103(15):5935-10.
7. Ferguson NM et al. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006 Apr 26; 442 (7101):448-52.
8. Carrat F, Luong J, Lao H, Salle A, Lajaunie C, Wackernagel H. A 'small-world-like' model for comparing interventions aimed at preventing and controlling influenza pandemics. *BMC Med* 2006;4:26.
9. Ciofi degli Atti ML, Merler S, Rizzo C, Ajelli M, Massari M, Manfredi P, et al. Mitigation measures for pandemic influenza in Italy: an individual based model considering different scenarios. *PLoS ONE* 2008;3(3):e1790.
10. Rizzo C, Lunelli A, Pugliese A, Bella A, Manfredi P, Tomba GS, et al. Scenarios of diffusion and control of an influenza pandemic in Italy. *Epidemiol Infect* 2008 Feb 14;1-8.
11. Kerneis S, Grais RF, Boelle PY, Flahault A, Vergu E. Does the effectiveness of control measures depend on the influenza pandemic profile? *PLoS ONE* 2008; 3(1):e1478.
12. Guideline de l'EMEA disponible sur le site :
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/498603en.pdf>
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/pandemicinfluenza/novelflu.htm#Updateon12June2009>
13. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la menace de pandémie grippale, pertinence de l'utilisation d'un vaccin pré-pandémique dirigé contre le virus grippal A(H5N1)- 5 septembre 2008.
14. Avis du CSHPF relatif à la stratégie vaccinale en cas de pandémie grippale, en fonction des disponibilités du vaccin adapté au virus pandémique - 14 mai 2004.

Saisine du président du HCSP du 11 juin 2009



Ministère de la Santé et des Sports

11 JUN 2009

Direction Générale de la Santé

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

Monsieur le Président,

Considérant :

- la survenue possible :
 - o d'une vague pandémique due au virus grippal A/H1N1swl pendant l'automne-hiver 2009,
 - o d'une épidémie grippale concomitante due à la circulation de virus grippaux A/H1N1 et/ou A/H3N2 et/ou B
- les incertitudes qui pèsent sur :
 - o la persistance d'une atteinte plus fréquente des populations de jeunes adultes, par le virus A/H1N1swl, révélée par l'analyse des cas cliniques (MMWR, mai 2008 et JID, mai 2008)
 - o l'évolution de la virulence de ces virus, notamment vis-à-vis de certaines classes d'âge, ou de certains groupes de population présentant des facteurs de risques
- la disponibilité escomptée de vaccins dirigés contre :
 - o le virus A/H1N1swl selon le calendrier suivant :
 - fin septembre : 4 millions de doses du vaccin mock-up préparé par Baxter.
 - fin octobre et fin novembre : 15 millions de doses du vaccin mock-up ou pré-pandémique préparé par GSK et 6 millions de doses du vaccin mock-up préparé par Novartis.
 - fin décembre : 20 millions de doses du vaccin mock-up ou pré-pandémique préparé par GSK, 15 millions de doses du vaccin préparé par Sanofi-Pasteur et 6 millions de doses du vaccin mock-up préparé par Novartis,
 - fin janvier : 6 millions de doses du vaccin mock-up préparé par Novartis.

D'autres doses pourraient éventuellement être commandées.
 - o les virus A/Brisbane/H1N1, A/Brisbane/H3N2 et B/Brisbane, fin septembre/début octobre.
- la possibilité que les vaccins contre :
 - o le virus A/H1N1, préparés par GSK, Novartis et Baxter puissent obtenir, une AMM, aux conditions fixées dans leurs dossiers « vaccin prototype »,
 - o le virus A/H1N1, préparé par GSK, puissent obtenir une AMM aux conditions fixées dans leur dossier « pré-pandémique »,
 - o le virus A/H1N1, préparé par Sanofi-Pasteur puissent obtenir une AMM pour une utilisation en période pandémique,
 - o le virus A/H1N1, préparés par GSK, Novartis et Baxter puissent éventuellement, obtenir une AMM pour utilisation, en situation de risque pandémique, dans les tranches d'âge 6 mois - 3 ans et/ou plus de 60 ans, ainsi que pour les femmes enceintes,
 - o les virus A/Brisbane/H1N1, A/Brisbane/H3N2 et B/Brisbane, obtiendront une AMM conforme à celle des vaccins dits saisonniers.
- l'avis 106 du Conseil consultatif national d'éthique et les travaux du groupe « allocation des vaccins »
- les deux simulations de calendrier vaccinal présentées en annexe où :
 - o la mise à disposition des vaccins est basée sur le calendrier de livraison exposé ci-dessus,
 - o la couverture vaccinale avec le vaccin saisonnier serait améliorée, dans le respect des recommandations du HCSP (BEH, 20 avril 2009),

14, avenue Duquesne - 75 350 Paris 07 SP
Tél. : 01 40 56 60 00 - Télécopie : 01 40 56 40 56 - www.sante.gouv.fr - www.sante.fr

- les groupes d'enfants sont répartis en fonction des affectations scolaires (maternelle, primaire, collège, lycée) afin de faciliter l'organisation de la campagne de vaccination,
- sont identifiées les populations faisant l'objet, par le HCSP, d'une recommandation de vaccination saisonnière (BEH, 20 avril 2009) et du HCSPF en cas de pandémie grippale (Avis du 14 mai 2004),
- la première simulation considère la possibilité de vacciner toutes les tranches d'âge et les catégories de population (du fait de la délivrance, avant la campagne de vaccination, d'une AMM et/ou d'un recours à l'article L-3131-1 du code de la santé publique) avec du vaccin dirigé contre le virus A/H1N1 et la disponibilité de 18,3 millions de doses de vaccin saisonnier,
- la deuxième simulation considère la possibilité de vacciner les sujets de plus 18 ans avec du vaccin dirigé contre le virus A/H1N1, l'absence de possibilité d'utilisation de ce vaccin chez les enfants de moins de 18 ans et les femmes enceintes tout en maintenant la disponibilité de 18,3 millions de doses de vaccin saisonnier.

Je vous demande de bien vouloir :

1. estimer l'impact d'une meilleure couverture vaccinale des populations cibles avec le vaccin saisonnier, sur la consommation des antiviraux et sur la prise en charge médicale au moment d'une vague pandémique,
2. formuler un avis sur l'impact que pourraient avoir les simulations présentées ci-dessus, selon que la campagne de vaccination pourrait débuter avant ou en même temps qu'une vague pandémique et que pourront être associés d'autres mesures ou moyens de lutte (dans l'état actuel de leurs disponibilités), sur le taux d'attaque, la mortalité et la morbidité de la grippe pandémique,
3. vous prononcer sur l'intérêt d'une obligation vaccinale contre le virus A/H1N1swl, soit pour l'ensemble de la population, soit pour certaines catégories de personnels afin d'enrayer ou de réduire significativement la diffusion virale au sein de la population générale ou de certaines catégories de populations fragiles.

Je vous serais reconnaissant de bien me faire part de votre avis sous quinzaine.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'assurance de ma considération distinguée.

**La directrice générale adjointe
de la santé**

S. D.
Sophie DELAPORTE

ANNEXE 2

Saisine du président du HCSP du 29 juin 2009



Ministère de la Santé et des Sports



Direction Générale de la Santé

D2009 = 34

Paris, le 29 juin 2009.

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

Monsieur le Président,

Considérant :

- une probabilité de survenue, sur la base des caractéristiques actuelles de la pandémie grippale due au virus A/H1N1swl, d'une vague grippale pandémique de forte ampleur, dès les mois de septembre - octobre 2009,
- les délais de production pour l'obtention des vaccins adjuvés dirigés contre le virus A/H1N1swl qui, couplés à ceux d'obtention des AMM pour l'utilisation de ces vaccins chez les femmes enceintes et les enfants, pourraient amener à une organisation tardive d'une campagne de vaccination par rapport au début de la vague pandémique,
- L'avis du HCSP du 26 juin 2009 soulignant, notamment, que
 - une vaccination mise en place au-delà de 30 jours suivant le début de la circulation active du nouveau virus A/H1N1swl, 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,
 - la perspective d'utiliser un adjuvant stimulant fortement l'immunité chez des enfants, dont le système immunitaire est en pleine maturation, n'est pas sans soulever des questions et doit être étudiée.

Je vous demande de bien vouloir émettre un avis sur les questions suivantes :

- intérêt d'un vaccin monovalent, non adjuvé, dirigé contre la souche A/H1N1swl pour la population générale ou certains groupes de populations, notamment les nourrissons, les enfants, les femmes enceintes et les personnes de plus de 60 ans, qui pourrait être disponible plus rapidement que les vaccins adjuvés, et autorisé selon la procédure dite de variation de souche,
- le schéma vaccinal avec un vaccin non adjuvé.

Compte tenu des implications administratives et industrielles que pourraient avoir vos recommandations, je vous demande de bien vouloir saisir, en urgence, le Comité technique des vaccinations.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Pr. Didier Houssin

ANNEXE 3

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

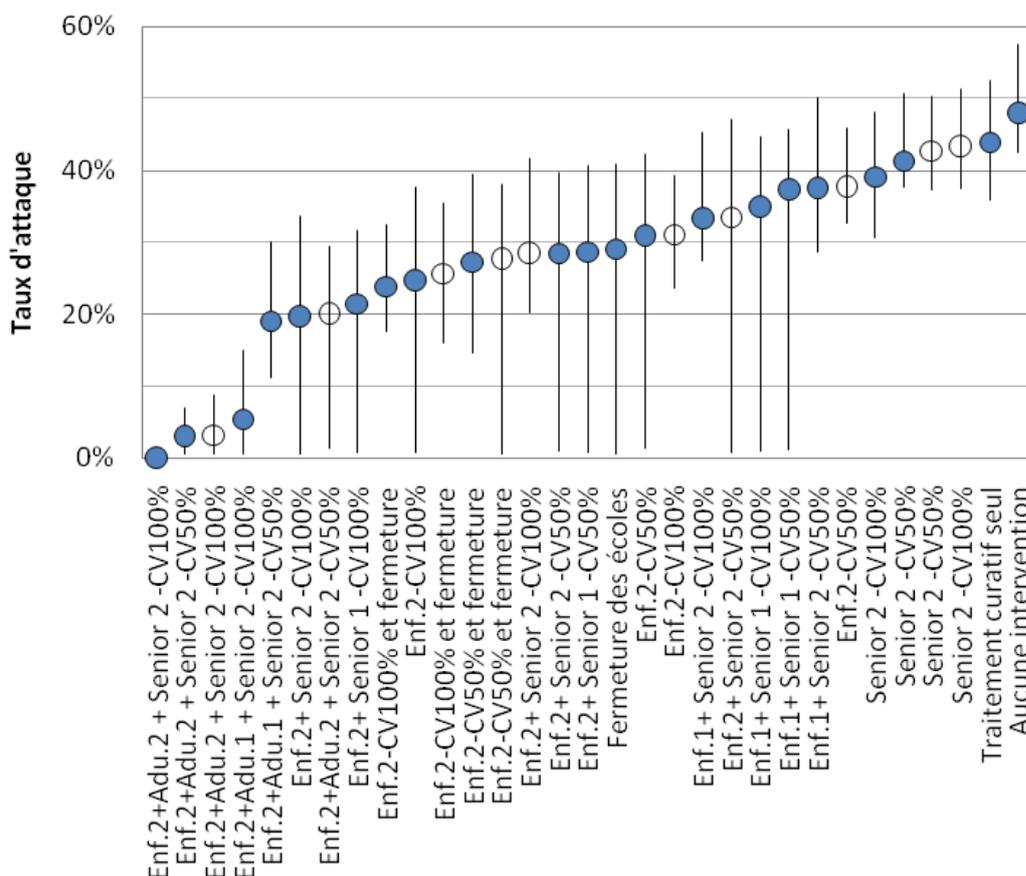
Nom Laboratoire	Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)				Point de développement
	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant	
Vaccins ayant une AMM					
Vaccin prépandémique					
PREPANDRIX GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03	AMM : 14/05/08
Vaccins pandémiques					
<i>AMM sous circonstances exceptionnelles</i> : commercialisés en cas de déclaration officielle de pandémie de grippe par l'OMS/EU et à la condition que le titulaire de l'AMM prenne en considération la souche pandémique officiellement déclarée.					
DARONRIX GSK	virion entier cultivé sur œuf	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	15 microgrammes pour 0,5 ml	Sels d'aluminium	AMM : 21/03/07
FOCETRIA Novartis Vaccines	antigènes de surface cultivé sur œuf	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7.5 microgrammes pour 0,5 ml	MF59C.1	AMM : 02/05/07
PANDEMRIX GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03	AMM : 20/05/08
CELVAPAN Baxter	virion entier cultivé sur cellules Vero	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7.5 microgrammes pour 0,5 ml	sans	AMM : 04/03/09
Vaccins en développement					
Vaccin prépandémique					
AFLUNOV Novartis Vaccines	antigènes de surface cultivé sur œuf	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7.5 microgrammes pour 0,5 ml	MF59C.1	
PREPANDRIX GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/Indonesia/05/2005 (H5N1)	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03	Avis favorable CHMP Mai 2009

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

ANNEXE 4

Modélisation de l'impact d'une pré vaccination pandémique sur la pandémie grippale :

Taux d'attaque des sujets infectés selon les stratégies vaccinales ajoutées au scénario de base (traitement curatif des cas) et comparées aux scénarios de base, sans intervention et à la fermeture des écoles*.



Légende

Enf. = enfant **Adu.** = adulte **2** = deux doses de vaccin **1** = une dose de vaccin

CV = couverture vaccinale

Marqueur = valeur moyenne et extrémités des barres=minimum et maximum

Marqueur rempli= scénario optimiste **Marqueur non rempli**= scénario pessimiste

* Extrait de « Modélisation de l'impact de la pré-vaccination pandémique sur la pandémie grippale » décembre 2008, I. Bonmarin, D. Levy-Bruhl (InVS/DMI), F. Carrat (Inserm/U707) – étude non publiée.

ANNEXE 5

Modélisation de l'impact d'une vaccination tardive des adultes en cas de circulation précoce du virus A(H1N1)v et de mise en place d'une vaccination pandémique :

Modélisation de la réponse au vaccin pandémique

