

# Les Vaccins contre la Grippe

## Fédération Française d'Infectiologie



# Vaccin Grippal Saisonnier (i)

- Souche vaccinale produite sur œufs embryonnés de poule (production en quantité limitée).
- Virus **inactivé, fragmenté.**
- Administré **sans adjuvant.**  
(sauf Gripguard® dispensé par Novartis, > 65 ans)
- 3 souches (2 sous-types A, 1 sous-type B).
- Composition revue tous les ans adaptée à la surveillance épidémiologique.
- Pour 2009/2010 : H1N1, H3N2 et B
- Objectifs de la vaccination :
  - Prévenir le risque de grippe (efficacité de l'ordre de 70%).  
(Monto AS N Engl J Med 2009 ;361:1260-7)
  - Diminuer la morbi-mortalité.

# Vaccin Grippal Saisonnier (ii)

- **Effets secondaires du vaccin :**
  - Fréquents (1-10%)
    - Locaux : douleur, œdème, erythème
    - Généraux : malaise, céphalées, fièvre, myalgies
  - Rares
    - Syndrome de Guillain-Barré
- **Contre-indications :**
  - Allergie à l'œuf
  - Réaction allergique sévère à une vaccination antérieure
- **Syndrome de Guillain et Barré = complication exceptionnelle de la grippe saisonnière :**
  - ❖ Fréquence habituelle : 2,8 cas pour 100.000 habitants
  - ❖ Après grippe naturelle : 4 à 7 cas pour 100.000 grippés
  - ❖ Excès de risque attribué au vaccin grippal saisonnier : 1 cas pour un million de vaccinés

# Vaccins Dirigés contre le Virus A(H1N1)v

- **Vaccins pandémiques**

- Développés dans le cadre de la grippe aviaire A(H5N1).
- Obtention d'une **AMM prototype (Mock Up vaccine)** :
  - Trois vaccins avec un adjuvant.
  - Un vaccin à virus entier cultivé sur cellule Vero (Celvapan®).
- Permettent d'obtenir un vaccin H1N1v seulement 4 mois après l'identification par l'OMS de la souche pandémique.

- **Rappel : Le vaccin saisonnier ne protège pas contre A(H1N1)v**

# Vaccins Dirigés contre le Virus A(H1N1)v

- Au 02/10/2009, 3 vaccins A(H1N1)v disponibles
  - Deux vaccins inactivés, fragmentés, produits sur œuf, **avec adjuvant**,
    - Pandemrix® (GSK) + AS03
    - Focétria® (Novartis) + MF59
  - Un vaccin, **inactivé, virion entier**, cultivé sur cellules vero, **sans adjuvant**
    - Celvapan® (Baxter)
- **En préparation:**
  - Un vaccin monovalent, de type vaccin saisonnier, inactivé, fragmenté
  - Sans adjuvant (Panenza®, Sanofi Pasteur)
  - Avec adjuvant AF03 (Humenza®, Sanofi Pasteur)

# Adjuvants (i)

- **Définition** : substances utilisées pour augmenter l'efficacité des vaccins (Alum, MF59, AS04, AS03):
  - Réduction des doses d'antigènes.
  - Réponse immunitaire croisée.
- **Adjuvants pour les vaccins non grippaux** :
  - **AS04** :
    - Présent dans le Cervarix<sup>®</sup>, vaccin déjà commercialisé.
  - **Sels d'Aluminium**
    - Utilisés de longue date (dTpolio, pneumocoque, hépatites...).
    - Recul de pharmacovigilance très important :
      - Ne fait apparaître globalement que des effets indésirables locaux et bénins.
      - Causalité non établie ce jour avec les pathologies auto-immunes.

# Adjuvants (ii) : pour les Vaccins Grippaux : Squalènes

- **Substance lipidique naturelle**
- **Adjuvants de génération récente dite "huile dans l'eau".**
- **Études pré-cliniques chez l'animal:**
  - Pas de toxicité particulière, notamment de foeto-toxicité, ou de tératogénicité.
- **Études cliniques humaines avec vaccins comportant ces mêmes adjuvants :**
  - Pas de signal de risque.
  - Augmentation des réactions locales au point d'injection.

# Adjuvants (iii) : à Base de Squalène

- **MF59**

- Gripguard<sup>®</sup>, vaccin saisonnier, autorisé depuis 2001 en France, 1997 dans d'autres pays (MF59).
- 45.000.000 doses, largement utilisé en Europe.
- Suivi de pharmacovigilance : pas de signal (tolérance, réaction immunologique anormale). (Pelligrini M, Vaccine 2009, sous presse)
- Adjuvant présent dans le Focétria<sup>®</sup> (Novartis)

- **AS03**

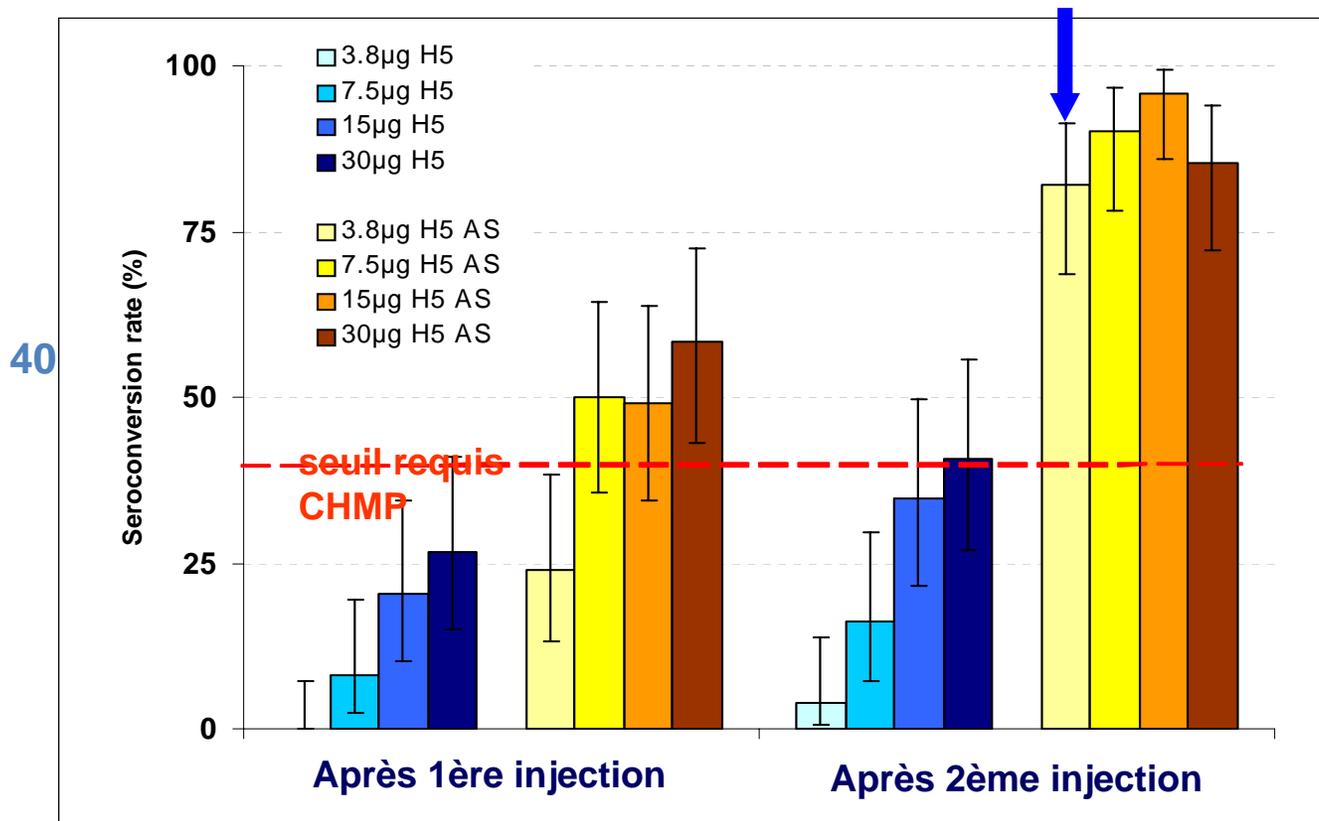
- Plus de 30 000 volontaires dans les essais cliniques.
    - H5N1, grippe saisonnière, H1N1, malaria
- Adjuvant présent dans le vaccin Pandemrix<sup>®</sup> (GSK)

- **AF03**

- Présent dans le vaccin Humenza<sup>®</sup> (Sanofi Pasteur, non disponible)

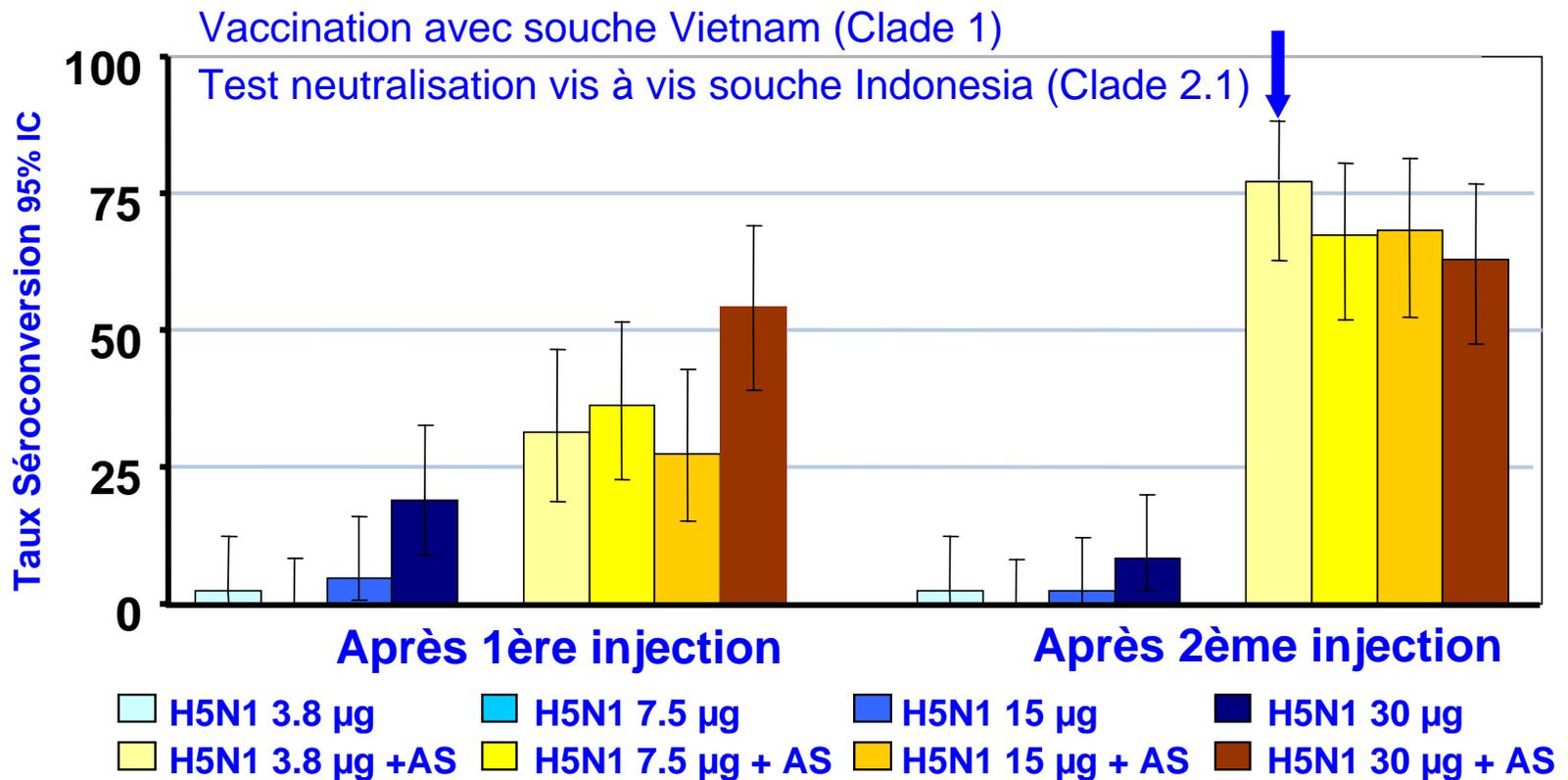
# L'Utilisation d'un Adjuvant Permet de Réduire les Doses d'Antigène

Après 2 injections de la plus faible dose adjuvée (AS03), 82% des volontaires ont multiplié par 4 leur titre en Anticorps contre le virus H5N1 A/Vietnam/1194/04



# L'Utilisation d'un Adjuvant Permet une Immunité Croisée

**Après 2 injections de la plus faible dose adjuvée (AS03), 72% des volontaires ont des anticorps neutralisants contre H5N1 indonesia**

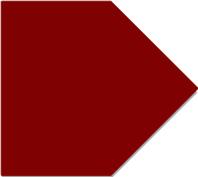


# Le Thiomersal (i)

- **Conservateur** contenant du mercure pour médicaments et vaccins.
  - Prévient la contamination bactérienne des vaccins +++
  - Améliore la stabilité des médicaments.
  - Très longtemps utilisé dans de nombreux vaccins.
- **Déficits neuropsychiques de l'enfant, atteintes rénales liées à une exposition précoce ?**
  - Association causale non établie (NEJM 27/09/2007).
  - AFSSAPS, EMEA, OMS
    - Risque neurologique non établi.
- **Vaccins :**
  - Doses minimales : 0,003% à 0,01% soit 25 à 50µg/dose
- **Toxicité a priori exclue à cette dose.**

# Le Thiomersal (ii)

- Allergène de contact ?
  - Mais > 90% des patients ayant une allergie de contact ne développent pas d'allergie lors de l'administration du vaccin.
- Risque développement embryonnaire et foetal ?
  - Exposition alimentaire au méthylmercure : pas de risque de toxicité pour la femme enceinte.
- Incitation à la production de vaccins uni-doses sans thiomersal en vue d'une utilisation en pédiatrie et chez la femme enceinte.
  - Mais conservateur indispensable dans les présentations de vaccins multi-doses



**Les bénéfices de l'utilisation du thiomersal  
l'emportent sur le risque toxicologique théorique**

# Vaccins A(H1N1)v ayant une AMM

## Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)

|                                | Type de vaccins                              | Souches                                 | Quantité<br>d'hémagglutinine<br>(HA) | Adjuvant |
|--------------------------------|--|---|--------------------------------------|----------|
| <b>Focetria*</b><br>(Novartis) | Antigènes de surface<br>Cultivé sur oeuf     | A/California/7/2009<br>X-179A from NYMC | 7,5 microgrammes<br>pour 0.5 ml      | MF59C.1  |
| <b>Pandemrix*</b><br>(GSK)     | Virion fragmenté<br>Cultivé sur oeuf         | A/California/7/2009<br>X-179A from NYMC | 3,75 microgrammes<br>pour 0.5 ml     | AS03     |
| <b>Celvapan**</b><br>(Baxter)  | Virion entier<br>Cultivé sur cellule<br>vero | A/California/7/2009                     | 7,5 microgrammes<br>pour 0.5 ml      | sans     |

\* AMM septembre 2009 \*\* AMM octobre 2009

# Vaccin Antigrippal A(H1N1)v

- Premiers résultats positifs en terme de réponse immunitaire à 21 j, après 1 dose, chez l'adulte jeune bien portant.
- Pas de problème identifié en terme de tolérance.
- Début des vaccinations : 20 octobre 2009.
- **Une dose** ou deux doses par personne à 21 j d'intervalle
- Flacons multidoses.
- Délai minimal pour l'administration du vaccin antigrippal saisonnier :
  - 3 semaines.



# Contre-Indications à la Vaccination Antigrippale H1N1v

- **Contre-indication :**
  - Antécédent de réaction anaphylactique à l'un des constituants du vaccin ou à des résidus à l'état de traces (tels que l'oeuf, les protéines de poulet, l'ovalbumine, le formaldéhyde, le sulfate de gentamicine et le désoxycholate de sodium).
- **Précaution d'emploi :**
  - Antécédents d'hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients, au thiomersal et aux résidus à l'état de traces.

# Recommandations du HCSP

# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus Saisonnier

- Rien ne permet à ce jour d'affirmer qu'il n'y aura pas de circulation de virus grippal saisonnier.
- **De ce fait, les recommandations pour le vaccin grippal saisonnier existantes s'appliquent .**
- **La vaccination doit être réalisée**
  - Le plus tôt possible, en particulier pour les personnels de santé,
  - de manière à éviter au maximum que l'organisation de cette vaccination n'interfère avec la vaccination contre le virus A(H1N1)v.

# Recommandations du HCSP pour les vaccins Dirigés contre le Virus A(H1N1)v

- **La mise à disposition progressive des vaccins impose l'établissement de priorités qui tiennent compte :**
  - De l'exposition au virus.
  - Des facteurs de risque de complications graves, (facteur de risque encore incomplètement connus, en partie extrapolés à partir des facteurs de risque connus pour la grippe saisonnière).
  - D'éléments éthiques.
- **Du fait des incertitudes et des *aléas* concernant :**
  - la pandémie : date d'apparition des vagues, potentiel évolutif et gravité,
  - les vaccins, du fait de la mise à disposition échelonnée et du nombre de doses disponibles dans le temps.



Les recommandations émises doivent pouvoir être adaptées dans le temps

# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v au 17/10/09

1 En priorité, les personnels de santé, médico-sociaux et de secours, en commençant par ceux qui sont amenés à être en contact fréquent et étroit avec des malades grippés ou porteurs de facteurs de risque .

1 Femmes enceintes à partir du début du 2<sup>ème</sup> trimestre.

1 Nourrissons âgés de 6-23 mois avec facteur de risque.

1 Entourage des nourrissons de moins de 6 mois.

2 Sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteur de risque .

3 Sujets âgés de 65 ans et plus avec facteur de risque.

3 Nourrissons âgés de 6-23 mois sans facteur de risque.

4 Sujets âgés de 2-18 ans sans facteur de risque.

5 Sujets âgés de 19 ans et plus sans facteur de risque.

# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v

- **En priorité, les personnels de santé, médico-sociaux et de secours, en commençant par ceux qui sont amenés à être en contact fréquent et étroit avec des malades grippés ou porteurs de facteurs de risque.**
- L'objectif est de protéger le système de prise en charge des malades.
  - Une morbidité importante liée à la pandémie chez ces professionnels mettrait en péril la capacité des services de santé et de secours à s'occuper des patients atteints de grippe et d'autres affections engageant le pronostic vital.
  - En outre, ces professionnels s'ils sont infectés, pourraient transmettre le virus à des patients vulnérables et être à l'origine de flambées nosocomiales.
  - Il est nécessaire que les services de santé puissent continuer à fonctionner au fur et à mesure du déroulement de la pandémie

# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v : Priorité 1

---

## Groupes de population

## Priorité

## Objectifs

---

Femmes enceintes à partir du début du 2<sup>ème</sup> trimestre

1

Réduire les risques 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

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

---

# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v: Priorité 2-3

| <b>Groupes de population</b>                         | <b>Priorité</b> | <b>Objectifs</b>   |
|--|-----------------|--|
| 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 |
| Sujets âgés de 65 ans et plus avec facteur de risque | 3               | Réduire le risque de formes graves et de décès   |
| Nourrissons âgés de 6-23 mois sans facteur de risque | 3               | Réduire la transmission et le risque de formes graves et de décès  |

# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v: Priorité 4-5

---

| <b>Groupes de population</b>                         | <b>Priorité</b> | <b>Objectifs</b>                               |
|--|-----------------|--|
| 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 |

---

# Back Up

# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v

- **Le HCSP précise ses recommandations antérieures privilégiant l'utilisation de vaccins fragmentés sans adjuvant :**
  - Pour les enfants âgés de 6 mois à 23 mois
  - Les femmes enceintes,
  - Pour les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin contenant un adjuvant (Transplantations d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques, maladies auto-immunes sévères touchant des organes centraux).

# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v

- **En cas d'indisponibilité du vaccin contre la grippe A(H1N1)2009 fragmenté sans adjuvant, alors que les données épidémiologiques justifieraient une vaccination urgente, le HCSP recommande d'utiliser un vaccin avec adjuvant :**
  - Pour les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse.
  - Pour les nourrissons de 6 à 23 mois avec facteur de risque.
  - Pour les transplantés médullaires.
  - Les recommandations concernant les autres types de transplantation seront émises après consultation des sociétés savantes concernées.

# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v

- **En cas d'indisponibilité du vaccin fragmenté sans adjuvant contre la grippe A(H1N1)2009, alors que les données épidémiologiques justifieraient une vaccination urgente, le HCSP ne recommande pas l'utilisation d'un vaccin avec adjuvant en l'absence de données cliniques :**
  - Pour les 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).
  - Dans ce cas, il recommande de vacciner leur entourage immédiat (personnes vivant sous le même toit).

# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v

- **En cas d'indisponibilité du vaccin fragmenté sans adjuvant contre la grippe A(H1N1)2009, alors que les données épidémiologiques justifieraient une vaccination urgente, le HCSP ne recommande pas l'utilisation d'un vaccin avec adjuvant en l'absence de données cliniques :**
  - Pour les nourrissons âgés de 6 à 23 mois sans facteur de risque.
  - Dans ce cas, il recommande de vacciner leur entourage immédiat (parents, fratrie, et le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant).

# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v

## Schéma vaccinal à adopter

- **Schéma vaccinal de base**
  - Validé dans les essais cliniques des vaccins pandémiques A(H5N1).
  - Comporte actuellement l'administration de deux doses espacées de 21 jours
    - Pour permettre l'induction de la réponse immunitaire au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine.
    - Pour l'amplification nécessaire des effecteurs immuns pour atteindre un pic au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> semaines.
  - Un surdosage antigénique pendant ces périodes comporte un risque de régulation négative de la réponse immune.

# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v

## Schéma vaccinal à adopter

- Plusieurs types de vaccins vont être disponibles.
- A ce jour, un sujet pour qui l'administration de deux doses est nécessaire doit recevoir **deux doses du même vaccin.**
- Le schéma vaccinal avec Pandemrix® présente quelques particularités (diapo suivante)

# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v

## Schéma vaccinal : Pandemrix®

- **Sujets de 18 à 60 ans :**
  - De préférence, 2 doses à 3 semaines d'intervalle.
  - Mais données préliminaires : une seule dose pourrait suffire.
- **Enfants et adolescents de 10 à 17 ans :**
  - Même posologie que l'adulte.
- **Enfants de 3 à 9 ans :**
  - Demi dose de vaccin/adjuvant (0,25 ml de vaccin) puis une seconde dose au moins trois semaines plus tard, pourrait suffire. Données limitées de tolérance et d'immunogénicité.
- **Pour l'enfants de 6 mois à 3 ans :**
  - Même posologie que 3 à 9 ans.
- **> 60 ans :**
  - 2 doses de vaccin à trois semaines d'intervalle.

# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v

- **Le HCSP recommande**

- Que le vaccin grippal saisonnier soit administré en premier et le plus rapidement possible aux sujets pour qui cette vaccination est recommandée.
- Qu'un intervalle minimal de 21 jours soit respecté entre l'administration d'une dose du vaccin saisonnier et l'administration de la première dose de vaccin pandémique A(H1N1)v.
- En cas d'impossibilité de respecter le délai de 21 jours entre l'administration du vaccin saisonnier et du vaccin pandémique A(H1N1)v, l'administration du vaccin pandémique A(H1N1)v devient prioritaire.
- Que 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.

# Recommandations du HCSP pour le Vaccin Dirigé contre le Virus A(H1N1)v

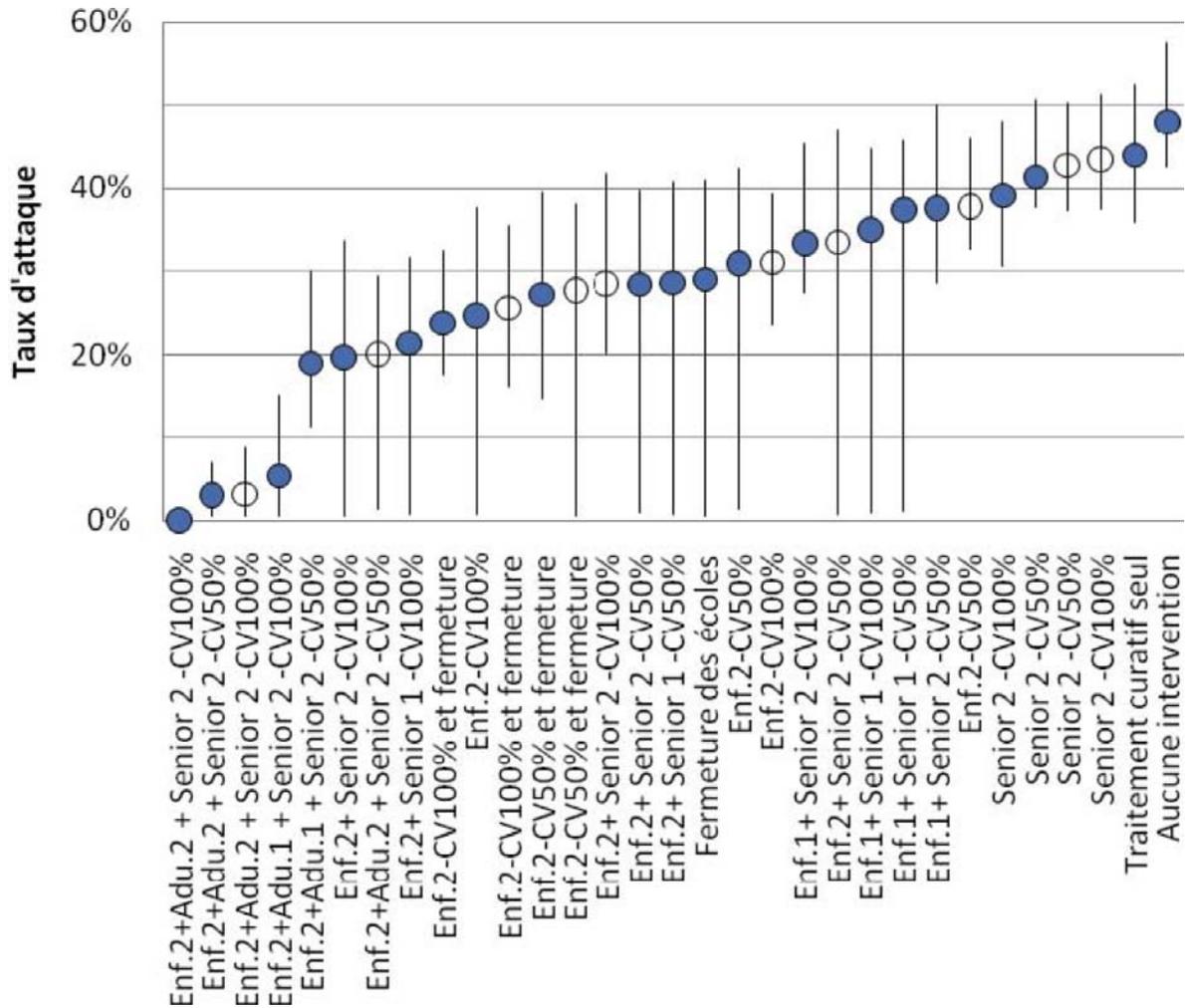
- **Le HCSP rappelle que :**
  - **La campagne de vaccination contre le virus pandémique A/(H1N1)v devra démarrer le plus rapidement possible, dès que les vaccins seront disponibles et utilisables.**
  - **La balance bénéfice-risque de la vaccination doit faire l'objet de réévaluations périodiques et rapprochées.** Ainsi, la stratégie vaccinale pourrait être révisée en fonction de l'évolution des données
    - Epidémiologiques (pourcentage de la population atteinte) et cliniques (fréquence de la maladie, de l'hospitalisation et du décès, en fonction de l'âge et du terrain).
    - De pharmacovigilance.
    - D'efficacité clinique.
  - **Le HCSP précise qu'il pourrait être amené à réaliser des ajustements en fonction de nouveaux éléments qui pourraient apparaître.**

# Back Up

# Taux d'Attaque de Sujets Infectés et Nombre de Vaccins Utilisés

| Scénarii  | TA d'infections | N vaccins utilisés        | Vaccins utilisés/infection évitée<br>Référence |
|---|-----------------|---------------------------|--|
| Aucune vaccination  | 43%             | -                         |  |
| Adultes en 15 j, début J 0                                    | 15%             | 70 935 484                | 4,2  |
| Adultes en 45 j, début J 0                                    | 22%             | 67 234 311                | 5,3  |
| Adultes en 15 j, début J 0 + enfants 30 j après               | 15%             | 91 612 098                | 5,4  |
| Adultes en 45 j, début J 0 + enfants 30 j après               | 19%             | 87 289 744                | 6,0  |
| Adultes en 15 j, début J 30                                   | 39%             | 56 135 023                | 23,2   |
| Adultes et séniors en 15 j, début J 0                         | 12%             | 88 940 899                | 4,7  |
| Adultes et séniors en 45 j, début à J 0                       | 18%             | 85 502 534                | 5,6  |
| Adultes et séniors en 15 j, début à J 0 et enfants 30 j après | 14%             | 109 398                   | 6,2  |
| Adultes et séniors en 45 j, début à J 0 et enfants 30 j après | 19%             | 104 280 <sup>568</sup>    | 7,2  |
| Adultes et séniors en 15 j, début à J 30                      | 38%             | 74 248 565 <sup>881</sup> | 24,5   |
| Adultes et séniors en 15 j, début à J 30                      | 38%             | 67 691 926                | 22,4   |

# Modélisation de l'Impact d'une Pré-Vaccination Pandémique



# Vaccins Dirigés contre le Virus A(H1N1)v Tableau Récapitulatif des Indications

| Catégorie de population  |   | Vaccin     |                            | Remarques  |
|--|---|------------|----------------------------|--|
|  |   | Non adjuvé | Adjuvé                     |  |
| Grossesse  | 1 <sup>er</sup> trimestre                   | R          | Non-R                      | Si non adjuvé indisponible report au 2 <sup>ème</sup> 3 <sup>ème</sup> trimestre |
|  | 2 <sup>ème</sup> 3 <sup>ème</sup> trimestre | R          | Si non adjuvé indisponible | Si non adjuvé indisponible et FR, prendre contact avec le MT                     |
| Nourrissons  | < 6 mois                                    | CI         | CI                         | Vaccination de l'entourage   |
|  | 6-23 mois FR +                              | R          | Si non adjuvé indisponible | Si CI : vaccination de l'entourage   |
|  | 6-23 mois FR -                              | R          | Non-R                      | Si non adjuvé indisponible ou si CI : vaccination de l'entourage                 |
| Transplantés, maladies de système, pathologies liées à des troubles immunologiques |   | R          | Non-R                      |  |
| Autres personnes que celles mentionnées ci-dessus                                  |   |            | R                          |  |

# Fédération Française d'Infectiologie

- Groupe de travail coordonné par :
  - Odile Launay (Paris) [odile.launay@cch.aphp.fr](mailto:odile.launay@cch.aphp.fr)
  - Christian Chidiac (Lyon) [christian.chidiac@univ-lyon1.fr](mailto:christian.chidiac@univ-lyon1.fr)
- Membres du groupe de travail
  - H. Aumaître (Perpignan)
  - P. Choutet (Tours)
  - M. Dupon (Bordeaux)
  - J. Gaillat (Annecy)
  - M. Garré (Brest)
  - C. Perronne (Paris)
  - P. Weinbreck (Limoges)