

Stratégie vaccinale grippe pour la saison 2010-2011

RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL DU COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS

présenté à la séance du Comité technique des vaccinations du 8 avril 2010
validé par la Commission spécialisée « Maladies transmissibles » du 23 avril 2010

SOMMAIRE

1. Introduction.....	8
2. Vaccins grippaux	8
3. Données épidémiologiques. Impact de la pandémie grippale A(H1N1)2009.....	8
4. Données de pharmacovigilance	11
4.1 Bilan national de pharmacovigilance.....	11
4.2 Bilan international de pharmarmacovigilance.....	19
5. Propositions.....	22
Annexe : Méthodologie pour les données épidémiologiques.....	24

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi par le directeur général de la santé le 6 janvier 2010 (cf. ci dessous) d'une part sur la poursuite de la campagne de vaccination A(H1N1)2009 et d'autre part sur la stratégie de vaccination contre la grippe pour la saison 2010-2011.

Le Haut Conseil de la santé publique a déjà émis un avis en date du 29 janvier 2010, sur la continuation de la poursuite de la campagne de vaccination pour 2009.

Un groupe de travail s'est réuni le 15 avril 2010 afin d'élaborer une stratégie de la vaccination contre la grippe pour la saison 2010-2011.

Ce groupe était présidé par Jean Claude Manuguerra et composé de Brigitte Autran, Fabrice Carrat, Paule Deutsch, Vincent Enouf, Daniel Floret, Sabine Henry, Alexis Jacquet, Daniel Lévy-Bruhl, Bruno Lina, Isabelle Morer, Anne Mosnier, Elisabeth Nicand, Christian Perronne, Jérôme Sclaffer, Pierre Veyssier. (Cf. ci-dessous la lettre de mission)



Ministère de la santé et des sports

Le Directeur général de la santé
Pr. Didier HOUSSIN
DH/AB



Monsieur le Président du
Haut Conseil de la santé publique
18 place des cinq Martyrs du lycée Buffon
75014 Paris

Paris, le 6 janvier 2010

Objet : Saisine du Haut Conseil de la santé publique relative à la stratégie de vaccination contre la grippe pour l'année 2010-2011

Dans l'état actuel de la situation épidémiologique liée au virus grippal A(H1N1)2009 et de l'avancement de la campagne de vaccination contre ce virus, je souhaite d'une part, connaître l'avis à brève échéance du HCSP sur la continuation de la campagne de vaccination en cours, d'autre part, connaître l'avis du HCSP en vue d'anticiper la stratégie optimale de vaccination contre la grippe en France pour l'année 2010-2011.

A ces fins, après qu'il ait pris connaissance des données actualisées de l'InVS et de l'Afssaps (voir saisines ci-jointes), que j'interroge parallèlement, je souhaite en particulier que le HCSP :

- détermine l'incidence du degré d'immunité acquis par la population française, soit du fait de la maladie, soit du fait de la vaccination, sur le risque d'une nouvelle vague de grippe A(H1N1)2009.
- donne un avis sur les modalités de continuation de la campagne en cours contre le virus A(H1N1)2009.
- élabore des scénarios de stratégie vaccinale en tenant compte, notamment, de l'immunité de la population générale. Le groupe analysera l'impact épidémiologique des différentes stratégies proposées et réalisera une analyse bénéfice- risque pour chacune des stratégies vaccinales définies.
- émette des recommandations pour l'utilisation des vaccins contre la grippe, en tenant compte des stocks Etat de vaccins pandémiques disponibles à l'issue de l'hiver 2009 et des hypothèses de composition du futur vaccin (trivalent ou bivalent et monovalent). Concernant les personnes pour lesquelles cette vaccination serait préconisée, les recommandations vaccinales seront établies en tenant compte des données épidémiologiques sur la gravité de la grippe A(H1N1)2009, selon le terrain.

Je souhaite pouvoir disposer de l'avis sur les modalités de continuation de la campagne en cours la semaine prochaine et de l'avis sur la préparation de la vaccination contre la grippe à l'automne 2010 avant la fin janvier.

Le Directeur Général de la Santé,

Pr Didier HOUSSIN

**Commission spécialisée «maladies transmissibles »
Comité technique des vaccinations**

Le président

Paris, le

Réf. : D/10.121/DF/PD/CL

Objet : Lettre de mission pour le groupe de travail «stratégie de vaccination contre la grippe pour l'année 2010-2011 »

P.J. : Saisine du directeur général de la santé en date du 6 janvier 2010 relatif à la stratégie de vaccination contre la grippe pour l'année 2010-2011

Monsieur,

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi le 16 février 2009 par le Directeur général de la santé la stratégie de vaccination contre la grippe pour l'année 2010-2011.

Le directeur général de la santé demande au HCSP son avis sur la ou les stratégie(s) vaccinale(s) contre la grippe pour la saison 2010-2011 dans les suites de la pandémie grippale A(H1N1).

Je vous remercie d'organiser et de présider un groupe de travail ayant pour objectifs :

- De déterminer l'incidence du degré d'immunité acquis par la population française (maladie ou vaccination) sur le risque d'une nouvelle vague de grippe A(H1N1)2009 ;
- D'élaborer des scénarios de stratégies vaccinales en tenant compte, notamment de l'immunité de la population générale en analysant l'impact épidémiologique des différentes stratégies proposées et en réalisant une analyse bénéfice-risque pour chacune des stratégies vaccinales définies ;
- D'émettre des recommandations pour l'utilisation des vaccins contre la grippe A(H1N1) en tenant compte des stocks Etat et de la composition du nouveau vaccin
- De réviser les populations cibles.

Le groupe sera composé des personnes compétentes que vous aurez réunies à cet effet, parmi lesquelles peuvent se trouver des experts extérieurs au HCSP. Il pourra juger de la nécessité de recourir à des auditions ou à des avis extérieurs. Le groupe devra désigner un rapporteur (qui peut être le président) dont la tâche sera de collecter les contributions écrites des membres du groupe et d'assurer la rédaction du rapport. Le suivi des travaux du groupe sera assuré par le Dr Paule DEUTSCH, coordonnateur de la commission spécialisée « Maladies transmissibles » au secrétariat général du HCSP.

Le rapport et un projet d'avis du groupe de travail, devront me parvenir pour le 12 mai 2010.

Ce rapport et le projet d'avis, après adoption par le CTV, seront adressés au président de la commission spécialisée « Maladies Transmissibles » pour être validés par le HCSP.

En vous remerciant de votre engagement sur ce dossier, je vous prie d'agréer, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.



Pr Daniel FLORET
Président du Comité technique des vaccinations

Monsieur le Dr Jean-Claude MANUGUERRA
CIBU
Institut Pasteur
25-27 Rue du Docteur Roux
75 724 PARIS cedex 15

1. Introduction

L'historique des pandémies antérieures a montré que les virus grippaux A gardaient le même profil prépondérant au cours de plusieurs saisons successives, par rapport aux autres virus circulants. Ces recommandations sont donc basées sur l'hypothèse que le virus A(H1N1)v 2009 présentera pour la saison 2010-2011, des caractéristiques épidémiologiques et de pathogénicité similaires ou proches de celles de la saison 2009.

Depuis le début de la saison grippale 2009-2010 et jusqu'à ce jour, seul le virus grippal A(H1N1)v a circulé de façon significative bien que des virus grippaux A(H3N2) aient circulé, en particulier en Chine. Il n'y a toutefois pas d'argument pour penser que les virus grippaux A(H3N2) et B ne circuleront pas en France au cours de la saison 2010-2011.

La saison grippale australe 2010 n'a pas encore débuté et la situation doit y être observée et suivie attentivement, ce qui pourrait amener à modifier les recommandations.

2. Vaccins grippaux

Pour la saison grippale 2010-2011, deux catégories de vaccins contre la grippe seront disponibles en France.

- Les vaccins trivalents vis-à-vis de la grippe saisonnière :
En 2010, la souche H1N1 2009 pandémique a été recommandée par l'OMS pour la composition du vaccin contre la grippe, dans l'hémisphère Nord et dans l'hémisphère Sud :
 - A/California/7/2009 (H1N1) like virus (nouvelle souche par rapport au vaccin de grippe saisonnière 2009-2010). Cette souche est la souche de la grippe pandémique A(H1N1)2009 ;
 - A/Perth/16/2009 (H3N2) : nouvelle souche par rapport au vaccin de grippe saisonnière 2009-2010 ;
 - B/Brisbane/60/2008 : souche inchangée par rapport au vaccin de grippe saisonnière 2009-2010.
- Des vaccins monovalents contre la grippe A(H1N1)2009 principalement avec adjuvants.

3. Données épidémiologiques. Impact de la pandémie grippale A(H1N1)2009

L'analyse par âge de la distribution des événements de santé liés à la grippe A(H1N1)2009 (consultations, hospitalisations, hospitalisations en réanimation, décès), permet d'estimer l'existence ou non d'un sur-risque en fonction de l'âge (tableau 1). Les données sont en faveur des conclusions suivantes :

- existence d'un sur-risque de formes graves et de décès chez les nourrissons âgés de moins de 1 an qui représentent 1% de la population, mais respectivement 4 % et 3 % des cas graves et des décès ;
- existence d'un sur-risque de grippe chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 15 ans, qui représentent 17 % de la population, mais 46 % des consultations ;
- pas de sur-risque de décès chez les sujets âgés de 15 à 64 ans par rapport à leur contribution à la population, ce qui est tout à fait différent de ce qui est observé pour les épidémies de grippe saisonnières : l'analyse faite à partir des données du Cepi-DC pour les années 2003-2007, montre que seuls 7 % des décès attribués à la grippe sont survenus dans cette tranche d'âge, en comparaison avec 66 % pour la grippe A(H1N1)2009 ;

- une très faible contribution des sujets de 65 ans et plus aux cas (2 %) mais une contribution importante aux décès (25 %).

Tableau 1 - Distribution par classe d'âge de la population française, des consultations pour syndromes grippaux, des cas graves et des décès au 16/03/2010

Source Période de recueil (semaines)	Population	Grippe A (H1N1/2009)			Grippe saisonnier e
		Consultations Sentinelles 39 à 52/2009	Hospitalisations cas graves InVS 18/2009 à 11/2010	Décès	Décès Cepi-DC 2003-2007
Age					
<6 mois	1 %	1 %	3 %	2 %	0 %
6-11 mois			1 %	1 %	
1-14 ans	17%	46%	10%	6%	0 %
15-64 ans	65%	51%	74%	66%	7 %
65 ans et plus	17%	2%	12%	25%	92 %
Total (100%)	61 399 719	3 511 150	1 329	309	1 942

Il est à souligner que cette analyse ne tient pas compte de l'existence ou non de facteurs de risque. A la date du 16 mars 2010, le bilan de la surveillance des cas graves¹, montrait que 1329 cas graves hospitalisés avaient été signalés depuis le début de la surveillance et 309 (20%) d'entre eux étaient décédés. Parmi ces cas graves, 20% n'avaient aucun facteur de risque connu. Les facteurs de risque les plus souvent rencontrés étaient les pathologies chroniques respiratoires (31%), le diabète (10%), le déficit immunitaire ou l'insuffisance cardiaque (7% chacun).

Le risque de présenter une forme grave a été estimé par l'InVS, en fonction de l'âge et de la présence ou de l'absence de facteurs de risque de complications. L'analyse a été conduite sur 1216 cas notifiés au 11/01/2010 : 620 avaient au moins un facteur de risque de complications pour la grippe saisonnière, 287 une autre co-morbidité, 260 aucun facteur de risque et l'information n'était pas renseignée pour 49. Les cas avec une co-morbidité non considérée comme facteur de risque pour la grippe, n'ont pas été pris en compte dans l'analyse. Les cas pour lesquels l'information n'était pas renseignée ont été considérés comme n'ayant pas de facteur de risque. L'analyse a donc porté sur 929 cas (cf. annexe : méthodologie).

L'analyse des données confirment (tableau 2) :

- une très importante différence de risque de présenter une forme grave, à âge égal, selon que les sujets présentent ou non un risque de complications pour la grippe saisonnière ;

¹ L'InVS a mis en place une surveillance des cas graves A(H1N1)2009, en collaboration avec la SRLF, la SFAR et l'association REVA. Les cas graves étaient définis comme les cas hospitalisés en unités de soins intensifs, en service de réanimation ou décédés à l'hôpital avec un diagnostic de grippe A(H1N1).

- le ratio de risque va d'environ 20 à plus de 300. Toutefois ce risque est sous-estimé du fait qu'une certaine proportion des sujets à risque a bénéficié de la vaccination contre la grippe A(H1N1)2009 avant ou au début de la vague pandémique ;
- parmi les populations présentant un risque de complications pour la grippe saisonnière, deux populations présentent un sur-risque de formes graves particulièrement élevé vis-à-vis du virus pandémique : les nourrissons âgés de moins de 2 ans et les femmes enceintes ;
- le risque pour les autres sujets avec facteur de risque paraît indépendant de l'âge entre 2 et 64 ans, et diminue après 64 ans ;
- pour les sujets sans facteur de risque, les nourrissons âgés de moins de 1 an et les femmes enceintes présentent un sur-risque par rapport aux autres tranches d'âge ;
- en dehors de ces deux sous-populations, le risque de forme grave en l'absence de facteur de risque, varie également peu en fonction de l'âge et paraît le plus faible au-delà de 64 ans.

L'obésité n'a pas été incluse dans cette analyse parmi les facteurs de risque de complications car ce n'est pas un facteur de risque de complications de la grippe saisonnière. L'InVS a réalisé une analyse multivariée à partir de la base des cas graves (en cours de publication) portant uniquement sur les adultes âgés de 15 ans et plus. En utilisant les données d'hospitalisation des cas non graves jusqu'au 2 novembre 2009 comme groupe témoin et après ajustement sur l'âge et les autres comorbidités, l'obésité (indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30) était significativement associée à l'admission en réanimation (Odd Ratio > 3).

Au total, l'ensemble de ces données confirment le risque de formes graves de grippe A(H1N1) :

- pour les nourrissons âgés de moins de 1 an, y compris ceux sans terrain particulier, mais surtout avec facteurs de risque ;
- les femmes enceintes, y compris celles sans terrain particulier ;
- les sujets ayant un IMC supérieur ou égal à 30 ;
- les sujets de tous âges présentant une pathologie les exposant à un sur-risque de complications pour la grippe saisonnière.

Tableau 2 - Risque de formes graves en fonction de l'âge et de l'existence de facteurs de risque (nombre de sujets présentant une forme grave rapporté à l'effectif de la même catégorie de population et exprimé en taux pour 100.000) au 11/01/2010 (n=929 cas graves)

	< 1 an	1-2 ans	2-9 ans	10-19 ans	20-44 ans Hommes	20-44 ans Femmes sauf grossesse	20-44 ans Femmes enceintes	45-64 ans	>= 65 ans
avec FR	396	138	11	18	18	21	122	16	4
sans FR	3,1	0,4	0,5	0,6	0,6	0,5	6,7	0,6	0,2
Ratio avec / sans FR	128	355	22	30	30	42	18	26	19

FR : facteur de risque de complications de la grippe

Au bilan du 16 avril 2010, 1334 cas graves hospitalisés avaient été signalés depuis le début de la surveillance et 312 (23,5%) d'entre eux étaient décédés. Parmi les cas graves, 20% n'avaient aucun facteur de risque connu.

Enfin, le nombre de personnes à vacciner pour éviter une forme grave a été estimé à partir des mêmes sources de données, pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois, âgés de 6 mois à 1 an et les femmes enceintes, et a été comparé avec le nombre de personnes à vacciner dans la population des 15 ans et plus avec et sans facteur de risque. Sous l'hypothèse d'une circulation du virus A(H1N1)v identique durant la saison prochaine à celle de la saison 2009/2010 et en prenant en compte la protection conférée par la vaccination en 2009 ainsi que par l'infection naturelle lors de la première vague, le nombre de personnes à vacciner pour éviter un cas grave serait :

- d'environ 15 000 pour les femmes enceintes et les sujets avec un facteur de risque âgés de 15 ans et plus ;
- d'environ 50 à 80 000 pour les nourrissons âgés de 6 mois à 1 an et l'entourage des nourrissons âgés de moins de 6 mois ;
- et d'environ 400 000 pour les sujets âgés de 15 ans et plus sans facteur de risque.

Ces résultats sont vraisemblablement sous-estimés dans la mesure où l'hypothèse d'une incidence de la maladie similaire lors de la prochaine saison grippale à ce qui a été observé lors de la première vague A(H1N1), paraît peu vraisemblable en l'absence d'un glissement (ou « drift ») antigénique qui diminuerait l'efficacité clinique du vaccin.

4. Données de pharmacovigilance

4.1 Bilan national de pharmacovigilance

Depuis le 21 octobre 2009 jusqu'au 28 mars 2010, plus de 5,7 millions de personnes ont été vaccinés dont plus de 4,1 millions par Pandemrix® et plus de 1,6 millions par Panenza®. Seuls quelques milliers de doses de Celvapan® et Focetria® ont été utilisées.

Au total, 4428 notifications spontanées d'effets indésirables ont été recueillies dont 3855 avec Pandemrix (dont 178 cas graves) et 549 avec Panenza® (dont 87 cas graves avec Panenza® d'où un taux de notifications de l'ordre de 9,4/10 000 vaccinés et 3,4/10 000, respectivement. Le taux de notifications ne peut être estimé pour Focetria® et Celvapan® en raison du faible nombre de cas et de l'absence de données précises d'exposition.

Quel que soit le vaccin considéré, les effets indésirables non graves attendus de caractère bénin et transitoire, prédominent. Leur proportion, comparée à la totalité des cas recueillis pour chacun des vaccins, est de 87.4 % avec Pandemrix® et 73.9 % avec Panenza®. Les réactions au site d'injection sont les réactions indésirables les plus fréquemment observées avec Pandemrix® alors qu'avec Panenza®, les réactions fébriles prédominent.

La proportion des cas médicalement significatifs observés après administration de Pandemrix® et Panenza® est de l'ordre de 8,0 % et de 10.2 % de la totalité des cas rapportés, respectivement. Il s'agit d'effets indésirables souvent attendus dont l'intensité a entraîné une gêne fonctionnelle et/ou une incapacité temporaire.

La proportion des notifications graves (à l'exception de celles chez la femme enceinte) rapportée avec Pandemrix® (tableaux 3 et 4) et Panenza® (tableaux 5 et 6) est de l'ordre de 4.6 % et de 15.8 %, respectivement. Au vu des données cliniques et biologiques disponibles pour la majorité de ces observations, une association causale entre l'effet indésirable grave observé et la vaccination ne peut être établie.

Tableau 3 - Bilan des cas graves rapportés en France avec Pandemrix® au 28 mars 2010 chez l'adulte

ADULTE		
Effet indésirable	Total cas	%
Troubles du système nerveux		39,6 %
Paresthésies	17	
Poussée SEP	4	
Poussée démyélinisante	4	
Crise d'épilepsie généralisée	4	
Méningo-encéphalite	2	
Syndrome méningé	1	
Paralysie faciale	3	
Syndrome de Guillain-Barré	6	
Syndrome vestibulaire	1	
Leuco-encéphalite postérieure	1	
Déficit héli-corporel droit	1	
Sensations vertigineuses	2	
Névrite optique rétrobulbaire	3	
Syndrome de Parsonage-Turner	1	
Céphalées	1	
Hallucinations auditives et visuelles	1	
Myélite	2	
Accident vasculaire cérébral	1	
Troubles généraux et réactions au site d'injection		20,1 %
Décès	16	
Syndrome grippal	6	
Fièvre	2	
Fièvre+toux+hallucinations+asthénie	1	
Réaction au site d'injection + Fièvre	1	
Malaise	1	
Œdème du membre supérieur	1	
Troubles respiratoires		11,5%
Pneumopathie	8	
Décompensation respiratoire	2	
Aiguë		
Bronchospasme	2	
Douleurs thoraciques	1	
Difficultés respiratoires	1	
Pneumothorax	1	
Epistaxis (saignement du nez)	1	
Réactions allergiques		5,8%
Œdème de la langue	1	
Œdème de Quincke	4	
Hypersensibilité médicamenteuse	1	
Choc anaphylactique	2	
Troubles hématologiques et de la coagulation		5,0%
Purpura thrombopénique idiopathique	4	
Anémie hémolytique	1	
Thrombopénie	2	
Troubles musculaires et articulaires		4,3%
Douleurs musculaires sévères avec paresthésies	1	
Douleurs musculaires avec fièvre et élévation des enzymes musculaires	1	
Myofasciite inflammatoire	1	
Myosite	1	
Rhabdomyolyse	1	
Polyarthralgie	1	

Complications vasculaires		3,6%
Thrombose veineuse profonde	1	
Poussée hypertensive	1	
Embolie pulmonaire	2	
Phlébite	1	
Troubles cardiaques		2,9%
Troubles du rythme cardiaque	1	
Douleurs type angor	1	
Péricardite	1	
Infarctus du myocarde	1	
Atteintes cutanées		2,2%
Zona	2	
Purpura vasculaire	1	
Troubles auditifs		2,2%
Surdité	3	
Infections		0,7%
Angine érythémato-pultacée	1	
Troubles gastro-intestinaux		0,7%
Diarrhées + fièvre	1	
Affections hépato-biliaires		0,7%
Pancréatite aiguë	1	
Troubles rénaux		0,7%
Insuffisance rénale aiguë	1	
Total	139	

Tableau 4 - Bilan des cas graves rapportés en France avec Pandemrix® au 28 mars 2010 chez l'enfant

ENFANT		
Effet indésirable	Total cas	%
Troubles généraux et réactions au site d'injection		33,3%
Malaise	8	
Syndrome grippal	1	
Fièvre	2	
Fièvre+toux+cytolyse hépatique	1	
Troubles du système nerveux		22,2%
Convulsions fébriles	2	
Paraplégie	1	
Paresthésies	1	
Céphalées	1	
Syndrome méningé	1	
Baisse de l'acuité visuelle	1	
Névrite optique rétrobulbaire	1	
Troubles hématologiques et de la coagulation		11,1%
Purpura thrombopénique idiopathique	2	
Adénolymphite mésentérique(syndrome douloureux abdominal et fébrile)	1	
Rechute de leucémie aiguë lymphoblastique	1	
Troubles respiratoires		8,2%
Gêne respiratoire	2	
Crise d'asthme	1	
Troubles musculaires et articulaires		5,6%
Douleurs musculaires sévères (dont 1 avec paresthésies)	2	
Atteintes cutanées		5,6%
Dermatose bulleuse	1	
Erythème noueux fébrile	1	
Réactions allergiques		5,6%
Choc anaphylactique	2	
Infections		2,8%
Angine érythémato-pultacée	1	
Troubles rénaux		2,8%
Insuffisance rénale aiguë	1	
Complications vasculaires		2,8%
Purpura rhumatoïde	1	
Total	36	

Tableau 5 - Bilan des cas graves rapportés en France avec Panenza® au 28 mars 2010 chez l'adulte

ADULTES		
Effet indésirable	Total cas	%
Troubles du système nerveux		25,95%
Poussée de SEP	2	
Syndrome de Guillain Barré	3	
Myélite	1	
Crises convulsives compliquées d'une encéphalopathie	1	
Troubles généraux et réactions au site d'injection		25,95%
Décès	4	
Fièvre	1	
Douleur aggravée	1	
Syndrome grippal (dont 1 avec paresthésies)	1	
Troubles hématologiques et de la coagulation		7,4%
Purpura thrombopénique idiopathique	2	
Troubles respiratoires		7,4%
Infection respiratoire	1	
Pneumopathie+purpura vasculaire	1	
Troubles gastro-intestinaux		7,4%
Mélena (sang noir dans les selles)	1	
Nausées et vomissements	1	
Complications vasculaires		3,7%
Poussée hypertensive	1	
Atteintes hépatiques		3,7%
Hépatite cytolytique	1	
Atteintes cutanées		3,7%
Poussée de psoriasis	1	
Réactions allergiques		3,7%
Réaction allergique	1	
Troubles cardiaques		3,7%
Insuffisance cardiaque	1	
Troubles oculaires		3,7%
Défauts visuels transitoires (évoquant un accident ischémique transitoire)	1	
Troubles musculaires et articulaires		3,7%
Douleurs musculaires sévères	1	
Total	27	

Tableau 6 - Bilan des cas graves rapportés en France avec Panenza® au 28 mars 2010 chez l'enfant

ENFANT		
Effet indésirable	Total cas	%
Troubles du système nerveux		38,8%
Convulsion fébrile (dont 1 avec Diarrhées et vomissements)	6	
Crise d'épilepsie	4	
Etat de mal épileptique	2	
Perte de connaissance	1	
Paresthésies (avec céphalée et diarrhée)	1	
Troubles hématologiques et de la coagulation		13,9%
Adénolymphite mésentérique (syndrome douloureux abdominal et fébrile)	1	
Purpura thrombopénique idiopathique	1	
Rechute de leucémie aiguë lymphoblastique	1	
Lymphome de Burkitt	1	
Thrombocytopénie	1	
Troubles généraux et réactions au site d'injection		11,1%
Fièvre	1	
Syndrome grippal	1	
Décès	1	
Malaise	1	
Troubles gastro-intestinaux		8,3%
Vomissements	2	
Hématémèse	1	
Atteintes cutanées		8,3%
Urticaire généralisée	3	
Complications vasculaires		5,6%
Purpura rhumatoïde	1	
Syndrome de Kawasaki	1	
Réactions allergiques		2,8%
Réaction allergique	1	
Troubles hépatiques		2,8%
Hépatite cytolytique	1	
Troubles rénaux		2,8%
Aggravation de syndrome néphrotique	1	
Troubles musculaires et articulaires		2,8%
Douleurs des membres inférieurs	1	
Troubles respiratoires		2,8%
Encombrement bronchique	1	
Total	36	

Pour la majorité des effets indésirables d'intérêt particulier (syndrome de Guillain-Barré, convulsions, paralysies faciales, encéphalites ainsi que toute affection inflammatoire démyélinisante du système nerveux central ; réactions anaphylactiques, vascularites et échecs vaccinaux confirmés), le nombre total de cas notifiés est inférieur au nombre estimé de cas attendus dans la population des 5,7 millions de sujets vaccinés et/ou dans les différentes périodes à risque considérées. Les nombres de cas attendus ont été estimés en se basant sur les incidences annuelles de chacune des maladies décrites dans la littérature et rapportées à 5,7 millions de sujets vaccinés.

Les effets indésirables graves d'intérêt particulier rapportés chez l'adulte et l'enfant avec Pandemrix® et Panenza® sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 - Effets indésirables graves d'intérêt particulier chez l'adulte et l'enfant avec les vaccins contre la grippe pandémique Pandemrix® et Panenza®

Effet indésirable	PANDEMRIX®		PANENZA®		TOTAL CAS	Taux de notifications/ 10 ⁵ vaccinés PANDEMRIX®/PANENZA®
	Total cas ADULTE	Total cas ENFANT	Total cas ADULTE	Total cas ENFANT		
Décès	16	0	4	1	21	0,4/0,3
	<p>Incidence annuelle de base <u>morts toutes causes</u> : 834/100 000 (CepiDC 2005-2007) Nombre de cas attendus dans les 15 jours suivant la vaccination : 1954 Nombre de cas attendus dans la période suivant le début de la vaccination (de novembre 2009 au 31 mars 2010) : 14 230</p> <p>Incidence annuelle de base <u>morts subites</u> chez l'adulte : 64/100 000 (Société française de cardiologie 2008) Nombre de cas attendus dans les 15 jours qui suivent la vaccination : 98</p>					
Choc anaphylactique	2	2	0	0	4	0,1/-
	<p>Nbre de cas observés après vaccination grippale: 1-10/millions doses distribuées (EMEA – Second pandemic pharmacovigilance weekly update [2009]) Nombre de cas attendus : 5.7 à 57</p>					
Poussée SEP	4	0	2	0	6	0,1/0,1
	<p>Incidence annuelle de base : 4-8/100 000 (Revue neurologique 2009) Nombre de cas attendus dans le mois suivant la vaccination : 19 à 38 Nombre de cas attendus dans la période suivant le début de la vaccination (de novembre 2009 au 31 mars 2010) : 68 à 137</p>					
Guillain-Barré	6	0	3	0	9	0,1/0,2
	<p>Incidence annuelle de base : 2.8/100 000 (PMSI 2004-2008) Nombre de cas attendus dans la période suivant le début de la vaccination (novembre) : 42 Nombre de cas attendus dans les 2 mois suivant le début de la vaccination (de novembre 2009 au 31 mars 2010) : 23</p> <p>Depuis le début de la vaccination, 9 cas de syndrome de Guillain-Barré ont été rapportés après vaccination avec PANDEMRIX® (6 cas) et avec PANENZA® (3 cas).</p> <p>Le nombre attendu de syndromes de Guillain-Barré est en moyenne de 2,8 cas pour 100 000 personnes par an dans la population générale en France (données PMSI). En considérant que le risque de syndrome de Guillain-Barré est le même dans la population vaccinée que dans la population générale, le nombre attendu de ce syndrome de Guillain-Barré chez les 5,7 millions de personnes vaccinées en France, peut donc être estimé à environ 42 cas sur la période du 20 octobre au 31 mars 2010. Ce nombre est très supérieur aux 9 cas recensés à ce jour.</p> <p>Toutes ces données disponibles, à l'heure actuelle, ne permettent pas de suspecter une association entre la vaccination contre la grippe A (H1N1)v et la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré.</p>					
Méningo-encéphalite	2	0	0	0	2	0,07/-
Leuco-encéphalite	1	0	0	0	1	

	Incidence de bas encéphalites : 2/100 000 (PMSI 2000-2002) Nombre de cas attendus dans le mois suivant la vaccination : 9.5 (6.6 dans les 3 semaines) Nombre de cas attendus dans la période suivant le début de la vaccination (de novembre 2009 au 31 mars 2010) : 34					
Paralysie faciale	3	0	0	0	3	0,07/-
	Incidence annuelle de base : 14-20/100 000 (Journal de pharmacologie clinique - 1999) Nombre de cas attendus dans le mois suivant la vaccination : 67 à 95 Nombre de cas attendus dans la période suivant le début de la vaccination (de novembre 2009 au 31 mars 2010) : 239 à 341					
Polyradiculonévrite	1	0	0	0	1	0,02/-
	Incidence annuelle de base : 2.1/100 000 (PMSI 2004-2008) Nombre de cas attendus dans les 6 semaines suivant la vaccination : 13.8 Nombre de cas attendus dans la période suivant le début de la vaccination (de novembre 2009 au 31 mars 2010) : 50					
Convulsions fébriles	0	2	0	6	8	0,05/0,4
	Incidence annuelle de base : 2 à 5 % (Médecine thérapeutique/Pédiatrie - 2006) Nombre de cas attendus dans le jour suivant la vaccination : 65 à 163					
Echec Vaccinal*	2	0	0	1	3	0,05/0,06

- Données chez l'enfant âgé de moins de 2 ans

Au total, six cas graves d'évolution favorable jugés imputables à la vaccination ont été rapportés chez des enfants âgés de 2 ans. Il s'agit de :

- 4 cas de convulsions hyperthermiques (dont 1 avec Pandemrix® et 3 avec Panenza®) ;
- 1 cas de vomissements ;
- 1 cas d'urticaire généralisée.

Ces deux dernières observations sont survenues après administration de Panenza®.

- Données nationales chez les femmes enceintes

Le HCSP a recommandé Panenza® pour la vaccination des femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de la grossesse. Plusieurs dizaines de milliers de femmes enceintes ont été exposées à la vaccination. La nature des cas graves rapportés dans cette population concernent principalement des morts fœtales in utero (13 cas dont 1 seul avec Pandemrix®) et des fausses couches (12 cas dont 2 avec Pandemrix®, 1 avec Focetria® et 1 avec un vaccin inconnu). A ce jour, aucune donnée ne permet de relier ces événements à la vaccination. Les résultats des investigations (autopsie, ...) ne sont, à l'heure actuelle, pas tous disponibles en raison de délais de réalisation et d'interprétation généralement longs. En dehors de toute vaccination, la fréquence de ce type d'évènements est de l'ordre de 4 pour 1000 naissances vivantes pour les morts intra-utérines, de 20 % de fausses couches spontanées dans la population générale au premier trimestre de la grossesse, et 1,4 % de fausses couches tardives survenant au début du deuxième trimestre.

Des données de sécurité complémentaires sur les vaccins pandémiques chez la femme enceinte vaccinée seront disponibles, grâce aux différentes études pharmaco-épidémiologiques mises en place en France, notamment pour Panenza. En effet, selon les recommandations une majorité des femmes enceintes a reçu Panenza.

Les données de sécurité d'emploi des vaccins A(H1N1) de la cohorte PREGVAXGRIP (cohorte de femmes enceintes vaccinées) est en cours d'analyse. Dans la cohorte COFLUPREG (Inserm) environ 25 à 30 % des 1000 femmes enceintes incluses auraient été vaccinées contre la grippe A(H1N1), la répartition par type de vaccins n'est pas encore connue. Enfin, 162 femmes enceintes ont été incluses dans l'étude de sécurité post-AMM mise en place en France dans le cadre du Plan de gestion de risques de Panenza®.

4.2 Bilan international de pharmacovigilance

Un bulletin hebdomadaire relatif à un bilan actualisé des données européennes de pharmacovigilance des vaccins pandémiques enregistrés uniquement selon une procédure centralisée (Pandemrix®, Focetria® et Celvapan®) est disponible sur le site de l'EMA (<http://www.ema.europa.eu/influenza/updates.html>).

Pour Panenza®, enregistré selon une procédure décentralisée avec la France comme Etat de référence, un bilan européen de pharmacovigilance ne peut être établi qu'à partir des rapports périodiques de synthèse de pharmacovigilance simplifiés (S-PSUR).

- Bilan pour les vaccins Pandemrix®, Focetria® et Celvapan®

En Europe, plus de 36 millions de personnes ont été vaccinés au 28 mars 2010, dont 28,9 millions par Pandemrix®, 6,5 millions par Focetria® et 659 400 par Celvapan®. Le nombre de femmes enceintes exposées à la vaccination est de l'ordre de 488 600.

Au total, plus de 14 268 notifications spontanées d'effets indésirables ont été recueillies dont 10 763 avec Pandemrix® (taux de notifications : 37,2/100 000 vaccinés), 2972 avec Focetria® (45,3/100 000) et 533 avec Celvapan® (80,8/100 000). Le nombre de cas graves rapporté durant la période d'analyse n'est pas renseigné dans les bulletins hebdomadaires de l'EMA.

La majorité des réactions rapportées sont non graves et de nature identique à celles colligées durant le suivi national de pharmacovigilance.

Un bilan des effets indésirables d'intérêt particulier rapportés avec Pandemrix®, Celvapan® et Focetria® est présenté dans le tableau 8.

Tableau 8 - Bilan européen des effets indésirables d'intérêt particulier rapportés avec Pandemrix, Celvapan et Focetria

Effet indésirable	CELVAPAN® (488 600)		FOCETRIA® (6,5M)		PANDEMRIX® (28,9M)		GLOBAL (36M)	
	Nb cas	TN/10 ⁵	Nb cas	TN/10 ⁵	Nb cas	TN/10 ⁵	Total cas	TN/10 ⁵
Décès	2	0,4	23	0,3	151	0,5	176	0,5
Grossesse (MfiU, FC)	0	-	14	0,2	27	0,09	41	0,1
Guillain-Barré	1	0,2	4	0,06	18	0,06	23	0,06
Episode aigue démýélinisant ADEM	0	-	2	0,03	0	-	2	0,006
Choc anaphylactique	0	-	2	0,03	24	0,08	26	0,07
Encéphalite	0	-	6	0,09	0	-	6	0,02
Paralysie faciale	1	0,2	9	0,1	31	0,1	41	0,1
SEP	0	-	2	0,03	9	0,03	11	0,03
Névrite	0	-	0	-	15	0,05	15	0,04
Polyradiculo névrite	0	-	0	-	2	0,007	2	0,006
Vascularite	0	-	0	-	12	0,04	12	0,03

- Données internationales chez l'enfant âgé de moins de 2 ans vacciné par Pandemrix®

Depuis le 12 octobre 2009 jusqu'au 28 mars 2010, un total de 3629 effets indésirables ont été rapportés chez l'enfant âgé de moins de 2 ans pour près de 143 millions de doses vendues dans le monde. Les réactions les plus fréquemment observées sont attendues, transitoires et bénignes. Il s'agit de : fièvre (34,5 %), vomissements (6,3 %), diarrhée (3,9 %) et douleur au site d'injection (2,3 %). Ont été dénombrés parmi les effets indésirables d'intérêt particulier : 58 convulsions hyperthermiques (1,4 %), un choc anaphylactique, deux réactions anaphylactiques, une paralysie faciale et une vascularite.

- Données internationales chez l'enfant âgé de moins de 2 ans vacciné par Focetria®

Depuis le 5 octobre 2009 jusqu'au 22 février 2010, un total de 209 effets indésirables ont été rapportés chez l'enfant âgé de moins de 2 ans pour près de 91 millions de doses dans le monde.

Les réactions les plus fréquemment observées sont attendues, transitoires et bénignes. Il s'agit de : fièvre (28,2 %), diarrhée (3,3 %), dyspnée (2,9 %), vomissements (2,9 %) et cris (2,4 %). Ont été dénombrés parmi les effets indésirables d'intérêt particulier : 3 convulsions hyperthermiques (1,4 %).

- **Panenza®**

Les trois premiers rapports simplifiés de pharmacovigilance de Panenza® ont fait l'objet d'une évaluation par l'Afssaps. La période de recueil des cas de pharmacovigilance couverte par ces rapports portent sur 2,5 mois (16 novembre 2009 au 7 février 2010). Parmi les effets indésirables d'intérêt particulier rapportés dans le monde, ont été dénombrés :

- 5 cas d'évolution fatale jugés non imputables à la vaccination ;
- 3 cas de réaction anaphylactique ;
- 3 cas de syndrome de Guillain-Barré ;
- 2 cas de poussée de sclérose en plaques ;
- 2 cas de paralysie faciale.

Au 28 mars 2010, près de 160 cas graves (incluant les cas médicalement significatifs) rapportés avec Panenza® au sein de l'Union européenne proviennent, uniquement de France et d'Espagne. La majorité d'entre eux (à l'exclusion des cas médicalement significatifs et de ceux rapportés chez la femme enceinte) proviennent de la France (cf. tableaux 5 et 6 cumulatifs). Les cas restants rapportés par l'Espagne concernent des morts fœtales in utero (10 cas), des fausses couches (4 cas), des réactions cutanées (2 cas) et des réactions au site d'injection (2 cas).

Conclusions

A l'heure actuelle, l'analyse des données de pharmacovigilance disponibles montre que les vaccins les plus utilisés en France, Pandemrix et Panenza, sont bien tolérés. Suite à l'administration du Pandemrix, vaccin majoritairement utilisé en Europe, des réactions attendues transitoires telles que douleur au site d'injection, arthro-myalgie et paresthésies prédominent.

Une approche « cas observés/cas attendus » des effets indésirables graves d'intérêt particulier ne plaide pas en faveur d'une augmentation de risque postvaccinal de ce type de réactions indésirables.

Au 28 mars 2010, les données de sécurité issues de la notification spontanée et des études pharmaco-épidémiologique colligées et analysées tant sur le plan national qu'europpéen n'ont pas mis en évidence de signal d'alerte particulier pouvant remettre en cause le profil de tolérance de ces vaccins. Il est à noter qu'une augmentation du risque de réactions fébriles chez l'enfant après une seconde dose de Pandemrix a conduit à une modification du RCP.

5. Propositions

Ces propositions tiennent compte des données sur la saison 2009-2010 sur :

- l'immunité de la population générale qui est estimée entre 19 et 30%²
- les données épidémiologiques relatives à la première vague pandémique en France
- les données de pharmacovigilance nationale et internationale
- les données d'immunogénicité (AMM des vaccins pandémiques)

La durée de l'immunité post vaccinale ou post infection est inconnue à ce jour.

Les propositions par tranches d'âges prennent en compte les excès de cas graves au regard de la proportion de chaque classe d'âge dans la population générale sans facteur de risque. La notion de groupes prioritaires est sans objet pour la saison 2010-2011 du fait de la disponibilité des vaccins contre la grippe dans les délais habituels et des données épidémiologiques de la saison précédente.

Le groupe de travail propose la stratégie vaccinale détaillée dans le tableau ci-après :

Populations ciblées	Recommandations du vaccin contenant la souche pandémique (H1N1)2009	Type de vaccin trivalent ou monovalent
Stratégie vaccinale pour les personnes éligibles à la vaccination grippe saisonnière³		
Personnes âgées de 65 ans et plus	Vaccination	Vaccin trivalent (1 dose)
Enfants à partir de l'âge de 6 mois et adultes présentant des facteurs de risques de complication pour la grippe saisonnière, y compris les femmes enceintes et les personnes présentant dysfonctionnement du système immunitaire.	Vaccination	Vaccin trivalent (1 dose) Enfant de 6 à 35 mois non vacciné antérieurement : 2 demi-doses Enfant de 3 à 8 ans révolu non vacciné antérieurement : 2 doses
Personnes âgées de 6 mois et plus infectées par le VIH, quel que soit leur âge e leur statut immuno-virologique	Vaccination	Vaccin trivalent (1 dose) Enfants : idem <i>supra</i>
Entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave	Vaccination	Vaccin trivalent (1 dose)
Professionnels de santé et autres professionnels	Vaccination	Vaccin trivalent (1 dose)
Stratégie vaccinale pour les personnes non éligibles à la vaccination grippe saisonnière		
Femmes enceintes sans facteurs de risque pour la grippe saisonnière	Vaccination à partir du deuxième trimestre de grossesse	Vaccin monovalent avec ou sans adjuvant , ou à défaut vaccin trivalent
Personnes atteintes de maladies endocriniennes et métabolique susceptibles d'être décompensées par une infection aiguë Personnes ayant une obésité avec indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30	Vaccination	Vaccin monovalent avec sans adjuvant ou à défaut vaccin trivalent

² Avis du 29 janvier 2010.

³ Cf. calendrier vaccinal 2010, BEH 14-15 du 22 avril 2010.

Le groupe de travail propose que le Haut Conseil de la santé publique arrête sa position sur la vaccination des nourrissons âgés de moins de 12 mois sans facteur de risque de complication pour la grippe saisonnière au vu de l'évolution des données épidémiologique au cours des prochains mois, l'hémisphère austral.

Le groupe de travail propose que les personnes ayant été vaccinées avec le vaccin contre la grippe A(H1N1)2009, quel que soit le type de vaccin monovalent pandémique utilisé, et présentant un facteur de risque de complication de la grippe saisonnière justifiant une vaccination annuelle soient vaccinées avec un vaccin trivalent. La vaccination en 2010-2011 n'est pas considérée comme un rappel de la vaccination pandémique 2009 et doit donc être réalisée quel que soit le type de vaccin pandémique utilisé lors de la saison 2009-2010.

Le HCSP a fait des recommandations d'utilisation de vaccins pandémique A(H1N1)v avec ou sans adjuvant pour les personnes présentant un dysfonctionnement inné ou acquis du système immunitaire ainsi que pour celles présentant des maladies de système dans l'avis du 28 octobre 2009. Ces sujets relèvent d'une vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin trivalent qui les protégera contre les virus A(H3N2) et B. Les études, actuellement en cours d'analyse, devraient permettre de préciser ultérieurement si certaines catégories de ces personnes devraient bénéficier d'une seconde dose de vaccin.

Vaccination dans l'hémisphère sud

- **Collectivités d'outre mer**

Jusqu'à ce jour, sur l'île de la Réunion, la vaccination est faite de manière identique à la métropole (vaccin et période de vaccination).

Cependant les données acquises sur l'épidémiologie sur cette île montrent que la formule « hémisphère nord » et la période de vaccination sont inadaptées à ce département. Une vaccination en début d'automne austral avec un vaccin de formule « hémisphère sud » qui ne dispose pas d'AMM actuellement serait plus logique. Ainsi le groupe de travail souhaite qu'une solution réglementaire soit trouvée pour que la vaccination antigrippale soit débutée à la Réunion le plus rapidement possible et si possible avant la circulation active des virus grippaux.

- **Voyageurs dans l'hémisphère sud**

Le groupe de travail propose aux personnes à risque pour la grippe pandémique A(H1N1)2009 non vaccinées à ce jour contre le virus A(H1N1)v pandémique et se rendant dans l'hémisphère sud pendant l'automne et l'hiver austraux de se faire vacciner avec le vaccin monovalent pandémique A(H1N1)v 2009. Cette vaccination vise à conférer une protection individuelle et n'a pas de but collectif notamment empêcher le démarrage d'une circulation épidémique très peu probable de virus issus d'un cas importé.

Annexe - Méthodologie pour les données épidémiologiques

Le risque de présenter une forme grave de grippe A(H1N1) a été estimé, en fonction de l'âge et de la présence ou de l'absence de facteurs de risque de complications. Ce risque a été exprimé, dans chacune des catégories de population ainsi définies, en termes de nombre de personnes présentant une forme grave pour 100 000 habitants.

Les numérateurs sont issus de la surveillance des cas graves de grippe A(H1N1). L'analyse présentée ci-dessous a été faite au 11/01/2010 et est en cours d'actualisation.

Les dénominateurs ont été fournis, à la demande de l'InVS, par la CNAMTS. Les personnes avec facteurs de risque de complications ont été définies par celles présentant une affection de longue durée (ALD) leur ouvrant droit à la réception d'un bon de prise en charge pour la vaccination grippale saisonnière auxquelles ont été ajoutées celles ayant eu au moins 2 remboursements de médicaments de l'asthme et/ou la BCPO entre septembre 2006 et août 2007 et au moins 2 remboursements de ces mêmes médicaments entre septembre 2007 et août 2008 (CNAMTS). Les données du régime général ont été extrapolées à l'ensemble de la population.

L'estimation du risque n'a pu être faite pour les cas présentant des pathologies chroniques autres que celles ouvrant droit à la réception d'un bon de prise en charge pour la vaccination grippale saisonnière, faute de disposer d'un dénominateur pour ces populations.

Les données pour les nourrissons sont à considérer avec prudence dans la mesure où d'une part l'effectif de ces enfants bénéficiant d'une ALD est vraisemblablement moins fiable que pour les autres tranches d'âge, d'autre part le nombre de cas graves notifiés dans cette tranche d'âge est très faible (de 3 cas chez les enfants de 1 à 2 ans sans facteur de risque à 25 chez les enfants de moins de 1 an sans facteur de risque).

En l'absence de données spécifiques pour les femmes enceintes, nous avons fait l'hypothèse qu'elles présentaient une fréquence des facteurs de risque de la grippe similaire aux femmes non enceintes du même âge.