

## Questions-Réponses sur la vaccination contre la grippe A (H1N1) 2009

**Les vaccins contre la grippe saisonnière ne protègent pas contre la grippe A /H1N1v.** Des vaccins dirigés contre ce virus à la demande de l'OMS, ont été préparés pendant l'été 2009 à partir d'une souche isolée en Californie.

### Généralités

**Quelle importance auront les vaccins contre la grippe A(H1N1) 2009 pour lutter contre la pandémie?** Les vaccins constituent l'un des **moyens les plus efficaces pour protéger** pendant les épidémies et les pandémies de grippe. Pour le virus pandémique, le niveau d'immunité de la population est faible contrairement aux virus saisonniers pour lesquels il existe une certaine immunité de la population qui limite la circulation virale. Tant qu'il n'y a pas d'immunité de population suffisante (liée à la maladie ou à la vaccination), on peut assister à des vagues successives.

**Comment les vaccins contre A/H1N1v sont-ils fabriqués ?** Ils sont fabriqués de la même façon que les vaccins contre la grippe saisonnière. Le vaccin A/H1N1v est produit soit sur des œufs, soit sur des cultures cellulaires. Il est ensuite inactivé (tué) pour récupérer les protéines de la surface du virus (celles contre lesquelles les défenses immunitaires doivent être dirigées). Ensuite, chaque fabricant a utilisé les moyens à sa disposition pour fabriquer les meilleurs vaccins possibles. Par exemple en ajoutant dans le vaccin un adjuvant dans lequel les antigènes sont émulsifiés dans des lipides qui augmentent leur efficacité en permettant localement aux antigènes du virus d'être mieux accessibles aux défenses immunitaires.

**Comment marchent les vaccins contre la grippe A/H1N1v ? En Europe, ce sont des vaccins inactivés,** ne contenant pas de virus vivant. Ils ne peuvent donc pas causer la grippe et peuvent être donnés même aux personnes dont les défenses immunitaires sont diminuées. Le vaccin attire des globules blancs à l'endroit de l'injection, ce qui déclenche la défense immunitaire. Le vaccin contre A/H1N1v protège 1) en faisant produire des anticorps capables de neutraliser le virus dès qu'il entre dans le nez ou la bouche, 2) en permettant la multiplication des globules blancs capables de tuer les cellules infectées, évitant ainsi une propagation de l'infection à d'autres cellules.

**Comment les vaccins contre A/H1N1v ont-ils été étudiés et quand seront-ils disponibles ?** Le développement des vaccins a débuté en mai 2009. Leur production à large échelle a commencé dès que celles des vaccins saisonniers était terminée (juillet). Ils ont été testés en laboratoire pour vérifier leur qualité. Ensuite, des tests précliniques ont eu lieu pour vérifier que ces vaccins sont capables de protéger des animaux de laboratoire contre la grippe A/H1N1v. Enfin, des études cliniques, dans lesquelles des volontaires acceptaient d'avoir une prise de sang avant et après la vaccination (pour mesurer leur production d'anticorps) et déclaraient tous les effets secondaires ressentis, ont été réalisées. Enfin, toutes ces données ont été transmises aux autorités sanitaires avant d'autoriser la vaccination. Ces vaccins ont commencé à être livrés progressivement depuis le 20 octobre. Mais il faudra quelques mois avant de disposer de suffisamment de vaccins pour tous ceux qui souhaitent être protégés.

**Quelle sera l'efficacité des vaccins contre la grippe A (H1N1) 2009 ?** L'effet protecteur n'est pas encore précisément connu. Néanmoins, après une dose, tous les vaccins disponibles à ce jour remplissent, chez les sujets entre 9 et 60 ans, les critères d'immunogénicité considérés comme prédictifs d'une efficacité clinique : l'immense majorité (>90%) des patients ont des taux élevés d'anticorps neutralisants 2 semaines déjà après une dose de vaccin Pandemrix® ou Focetria® (Clark TW, et al; N Engl J Med. 2009). Grâce à l'adjuvant contenu dans nombre de ces vaccins, on s'attend à ce que la protection contre le virus A/H1N1v soit plus élevée que celle obtenue par les vaccins contre la grippe saisonnière. Il est possible que la vaccination ne protège pas à 100% contre le risque d'être malade. Mais si une personne vaccinée attrapait tout de même la grippe A/H1N1v, le risque de complications serait diminué.

**La vaccination A/H1N1v ne protégera pas contre la grippe saisonnière, qui nécessite un autre vaccin.**

**Que répondre à ceux qui disent que ces vaccins ont été développés trop vite ?** Les vaccins contre la grippe A/H1N1v ont subi exactement les mêmes procédures de contrôle que ceux contre la grippe saisonnière –et ils ont été testés chez bien plus de personnes ! Bien sûr, on en saura plus dans quelques mois –particulièrement pour les enfants– mais d'ici là, la première vague épidémique sera derrière nous. L'enregistrement de ces vaccins par les autorités européennes reflète le fait qu'elles soient convaincues de leur qualité, de leur efficacité, de leur sécurité et donc de l'utilité de leur utilisation.

**Que se passera-t-il si le virus change dans les prochains mois ?** Jusqu'à présent il n'y a aucune évidence démontrant que le virus ait changé depuis qu'il a été identifié. Cependant, des variations sont possibles mais difficiles à prévoir. De nombreux laboratoires le surveillent de près dans le monde. Si cela se produisait, on peut penser que le nouveau virus ait des communautés antigéniques importantes avec A/H1N1v et le vaccin induirait alors un certain degré de protection. Si les différences apparues sont importantes un nouveau vaccin devra être mis au point.

**Pourquoi se faire vacciner alors que cette grippe n'est pas grave ?** Effectivement, cette grippe est certainement moins grave à ce jour que H5N1 ou le virus H1N1 de 1918. Mais en aucun cas elle n'est apparue moins grave que les épidémies saisonnières. De plus, le taux d'attaque attendu est plus élevé et le profil des patients sensiblement différents de ceux de la grippe saisonnière : plus de malades « jeunes » (<65 ans) sans facteurs de risque, plus de syndromes de détresse respiratoire de l'adulte conduisant les patients en réanimation, justifiant parfois des techniques d'oxygénation extra-corporelle (ECMO). En Australie et en Nouvelle-Zélande, la grippe A(H1N1) 2009 a concerné près d'un tiers des patients en réanimation pendant l'épidémie.

## Vaccins Disponibles en France, Indications et Logistique

Nom du vaccin (laboratoire)	AMM	Type de culture	Type de vaccin	Quantité d'Ag	Présentation
<b>Celvapan<sup>®</sup></b> (Baxter)	Oui	Sur cellules	<b>Virions entiers, non-adjuvé</b>	7.5µg	Flacons 10 doses
<b>Focetria<sup>®</sup></b> (Novartis)	Oui	Sur œufs	<b>Antigènes de surface, adjuvé</b> Adjuvant: MF59	7.5µg	Flacons 10 doses et monodoses
<b>Pandemrix<sup>®</sup></b> <i>D-Pan</i> (GSK)	Oui	Sur œufs	<b>Fragmenté, adjuvé</b> Adjuvant : ASO3	3,75µgr	Flacons 10 doses
<b>Humenza<sup>®</sup></b> (Sanofi-Pasteur)	En cours	Sur œufs	<b>Fragmenté, adjuvé</b> Adjuvant : AFO3	3,8 µg	Flacons 10 doses
<b>Panenza<sup>®</sup></b> (Sanofi-Pasteur)	En cours	Sur œufs	<b>Fragmenté, non-adjuvé</b>	15µgr	Flacons 10 doses et monodoses

**Qui devra se faire vacciner contre la grippe A/H1N1v ?** Les recommandations de vaccination émises en France par le CTV-HCSP comportent 2 volets :

- Toute personne désirant se faire vacciner pourra le faire gratuitement ;
- Comme les vaccins ne seront pas disponibles pour tout le monde à la fois, un ordre de priorité a été défini :
  - o Personnels médical et paramédical des établissements de santé, médecins et infirmiers du secteur ambulatoire exposés à des patients grippés ou en contact avec des patients porteurs de facteurs de risque
  - o Femmes enceintes (à partir du 2<sup>nd</sup> trimestre)
  - o Entourage des nourrissons de moins de 6 mois
  - o Professionnels chargés de l'accueil de la petite enfance (jusqu'à 3 ans)
  - o Nourrissons âgés de 6-23 mois révolus avec des facteurs de risque puis sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteurs de risque
  - o Autres professionnels de santé, professionnels de secours et transporteurs sanitaires
  - o Nourrissons de 6-23 mois sans facteur de risque
  - o Personnels d'accueil des pharmacies et personnels des établissements médico-sociaux (ne faisant pas partie des catégories précédentes)
  - o Plus de 65 ans avec facteurs de risque
  - o 2-18 ans sans facteur de risque
  - o Plus de 18 ans sans facteur de risque.

**Pourquoi les soignants doivent-ils être vaccinés en priorité ?** Ils sont **plus à risque de contracter la maladie** du fait de leurs contacts fréquents avec les malades. Leur indisponibilité temporaire **risque de désorganiser le système de soins**. S'ils contractent le virus, **ils risquent de le transmettre** à leurs patients

(infection associée aux soins), à leur entourage (l'excrétion virale pouvant être plus longue que le temps nécessaire à la guérison des symptômes). Enfin, ils représentent, pour leurs patients, la **référence en terme de vaccination**.

**A qui la vaccination contre la grippe A/H1N1v n'est-elle pas recommandée ?** La vaccination n'est pas recommandée aux enfants de moins de 6 mois.

**Où et comment s'adresser pour la vaccination contre la grippe A (H1N1) 2009 ?** Le vaccin contre A/H1N1v ne sera pas en vente en pharmacie mais délivré directement par flacons de 10 doses aux médecins en charge de la vaccination. En France, l'organisation de la campagne de vaccination contre la grippe A/H1N1v se fait dans des centres de vaccinations dédiés organisés par les autorités de santé et les préfets. Les patients sont convoqués par l'assurance maladie dans ces centres en fonction de l'ordre de priorité définis par le CTV-HCSP.

## Craines

**Les opposants aux vaccins disent que les adjuvants des vaccins contre la grippe A/H1N1v seraient dangereux. Qu'en sait-on ?** Les vaccins adjuvés (GSK, Novartis Vaccines) contiennent du squalène, une substance organique naturelle contenue dans de nombreuses plantes (olives, céréales, etc.) et fabriquée par animaux et humains au cours de la synthèse du cholestérol. Sa mauvaise réputation dans certains milieux vient d'une petite étude ayant suggéré un lien entre les symptômes présentés par des vétérans américains (syndrome de la guerre du Golfe) et l'administration de vaccins contre l'anthrax contenant du squalène. Cette hypothèse a été infirmée : les anticorps anti-squalène peuvent augmenter après la vaccination, mais sans aucune corrélation avec la présence ou l'absence de symptômes. Par ailleurs, un vaccin adjuvé contre la grippe enregistré en Europe dès 1997 (Fluad®, Grippguard®) a déjà été distribué à plus de 45 millions de personnes, essentiellement des seniors, des adultes, sans soulever d'inquiétude quant à la sécurité de son utilisation. Cependant il n'y a pas (femmes enceintes, immunodéprimés) ou peu (jeunes enfants) de données dans certaines populations.

**Le thiomersal est-il dangereux ?** Ce composé mercuriel est présent dans les flacons multidoses pour empêcher la prolifération bactérienne. C'est la substance la plus souvent utilisée dans le monde entier, la plus efficace contre les contaminations, et la mieux étudiée. Le lien entre thiomersal et d'éventuels troubles neurologiques n'a pas été confirmé par les nombreuses études réalisées et aux doses utilisées il n'y a pas d'effets indésirables rapportés (rapport OMS).

**Ces vaccins peuvent-ils provoquer un syndrome de Guillain-Barré ?** Le SGB est un trouble aigu affectant le système nerveux périphérique faisant intervenir des phénomènes d'auto-immunité. En dehors de toute vaccination, des SGB surviennent tous les ans en France avec une incidence annuelle estimée par l'AFSSAPS à 2,8/100.000 (près de 2000 cas par an). La survenue d'un SGB est précédée dans 60 à 70% des cas d'un épisode infectieux aigu (infection des voies respiratoires ou gastro-intestinale notamment à *Campylobacter jejuni*) dans les 3 semaines à 1 mois précédant la maladie. La grippe « maladie » est considérée comme un facteur de risque du SGB (facteur de multiplication de 4 à 7). Le rôle de la vaccination antigrippale a été évoqué pour la première fois lors de la campagne de vaccination contre le virus A/New-Jersey/H1N1, en 1976 aux Etats-Unis : il s'agissait d'un vaccin entier non adjuvé. Depuis, le contrôle de la qualité et de la production des vaccins antigrippaux s'est amélioré. De plus, les études réalisées, depuis, sur les vaccins contre la grippe saisonnière, n'ont pas montré d'augmentation du risque ou une augmentation très faible. Il n'y a pas de raison de penser que les vaccins contre A/H1N1v se comportent différemment. Néanmoins un suivi de pharmacovigilance renforcé a été mis en place.

**Quels effets secondaires ont été observés pendant les études cliniques de ces vaccins ?** Les vaccins adjuvés par du squalène augmentent les réponses inflammatoires locales (douleur, chaleur, rougeur), particulièrement chez les grands enfants et les jeunes adultes. Ces réactions inflammatoires locales peuvent s'accompagner de symptômes généraux (maux de tête, malaise, fatigue, diminution de l'appétit...). Les réactions subfébriles sont relativement fréquentes, mais la fièvre élevée ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) est rare (0-1%).

**Comment estimer les risques d'effets secondaires plus graves ?** Les données générées par l'utilisation de vaccins adjuvés par MF59 (Novartis) ou AS03 (GSK) sont très rassurantes. Une méta-analyse de 64 études ayant inclus plus de 20000 personnes vaccinées par des vaccins influenza adjuvés par MF59 (Novartis) a montré un risque d'effets indésirables inflammatoires plus élevé (58.5% vs 46.9%), sans augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes (0.71 vs 0.67 pour 1000) ou autre problème de santé (Pellegrini M, Vaccine 2009). Ceci n'étonne pas les experts, puisque ces adjuvants ne contiennent pas d'immunomodulateurs : comme les sels d'aluminium, ils se contentent essentiellement d'attirer des monocytes / cellules dendritiques au site d'injection, augmentant la quantité d'antigènes arrivant dans les ganglions de drainage.

**Est-on certain de ne pas voir des décès, des Guillain-Barré ou des avortements après vaccination ?** Non ! La mise en place d'un **large programme de vaccination** n'empêche pas que tout ce qui survient habituellement dans une population continue à arriver et le risque est immense que les problèmes de santé apparus au décours d'une vaccination lui soient attribués, d'autant plus lorsque les vaccins sont nouveaux et entourés d'un climat polémique. Une étude (Black, Lancet 31 oct 2009,) a calculé la fréquence naturelle de ces événements, en dehors de toute vaccination, dans différents pays : **si une cohorte de 10.000.000 de personnes recevaient un placebo, on pourrait observer dans les 6 semaines suivantes 21 cas de Guillain-Barré, 86 névrites optiques et 57 morts inopinées. Et un placebo donné à un million de femmes enceintes serait suivi de 16.700 avortements.**



## Questions pratiques

**Peut-on vacciner contre la grippe A/H1N1v les sujets allergiques à l'œuf ?** Les personnes avec des réactions allergiques graves aux protéines de l'œuf ou aux composants des vaccins ne pourront être vaccinées qu'avec le vaccin préparé sur culture cellulaire (Celvapan®).

**Doit-on vacciner par les nouveaux vaccins pandémiques un patient qui a présenté une grippe A/H1N1v confirmée par PCR ou qui a présenté une grippe au contact d'un sujet dont l'infection par le nouveau virus a été confirmée ?** Non. Chez un sujet immunologiquement compétent, la guérison reflète l'induction d'une immunité probablement immunisante pour des années : il n'y a pas lieu de vacciner.

**Doit-on vacciner par les nouveaux vaccins pandémiques les patients qui ont présenté un syndrome grippal avant mi-octobre 2009 ?** Oui. La plupart des syndromes grippaux n'étaient pas encore dus à A/H1N1v, mais essentiellement à des rhinovirus. La vaccination étant sans risque accru identifié chez les patients déjà immuns, ces patients sont donc a priori non protégés, donc à vacciner.

**Je ne désire pas me faire vacciner parce que les années précédentes je n'ai jamais attrapé la grippe. Pourquoi dois-je faire différemment cette année ?** Il ne faut pas confondre infection par le virus de la grippe (qui peut revêtir différents tableaux cliniques allant des formes asymptomatiques jusqu'aux formes graves) et le syndrome grippal (fièvre, toux, céphalées, courbatures à début brutal) qui peut être dû à la grippe mais aussi à d'autres virus. Tous les ans, une partie importante de la population fait une infection grippale (les rendant contagieux pendant quelques jours) sans syndrome grippal vrai. Une étude canadienne récente montre qu'en une saison grippale un quart des infirmières travaillant aux urgences en pédiatrie ou en médecine voient leur taux d'anticorps contre la grippe augmenter malgré le port de masques et autres mesures d'hygiène (Loeb JAMA, 3 octobre 2009). Pour un virus « saisonnier » une partie importante (60 à 80%) de la population déjà immunisée (maladie naturelle ou vaccins) n'attrape pas de ce fait la maladie et constitue un obstacle pour la diffusion du virus (effet troupeau). Pour A/H1N1v, seule une petite proportion de la population (10 à 30%) est déjà immunisée et par conséquent le nombre de cas attendus (taux d'attaque) est beaucoup plus important.

**L'éventualité d'une pandémie de grippe A/H1N1 doit-elle modifier nos attitudes de vaccination contre la grippe saisonnière ?** Non. Il est probable que les souches de grippe saisonnière circuleront cet hiver, tuant, comme chaque année, plusieurs milliers de personnes. Ceci nécessite de maintenir la vaccination des sujets à risques élevés de complications et/ou de transmission selon les recommandations en cours, indépendamment d'une éventuelle vaccination contre A/H1N1v.

**Le fait que l'on pratique précocement cette année la vaccination contre la grippe saisonnière ne va-t-il pas réduire l'efficacité de cette vaccination si l'épidémie de grippe saisonnière arrive plus tard ?**

La protection maximale assurée par les vaccins anti grippaux est certes plus courte qu'après la maladie naturelle mais dure tout de même quelques mois. Chez l'adulte jeune, le pic d'anticorps est atteint dans les 4 à 6 semaines suivant la vaccination et descend à moins de 50% des taux initiaux 6 mois après. Le problème risque de se poser essentiellement chez les personnes âgées, qui répondent moins bien que les sujets plus jeunes et dont les anticorps baissent plus rapidement. Si l'épidémie de grippe survient comme les années précédentes avant le mois de mars, cela ne devrait pas poser de problème.

**Peut-on pratiquer le même jour une autre vaccination en même temps que celle contre A/H1N1v ?**

L'intégration d'une association vaccinale dans un programme vaccinal généralisé nécessite la réalisation préalable d'études d'associations confirmant la bonne tolérance et l'absence d'interférence immunitaire... Ce n'est pas encore le cas pour les vaccins A/H1N1v. Par contre dans le cadre d'un rattrapage vaccinal ou avant un voyage imminent, SI LES AUTRES VACCINS SONT JUSTIFIES DANS DES DELAIS BREFS toutes les associations sont possibles.

**Peut-on réaliser le même jour la vaccination saisonnière et la vaccination contre A/H1N1v ?**

La situation devrait être rare car les centres de vaccinations dédiés ne disposeront que de vaccins pandémiques et les praticiens que de vaccins saisonniers. L'OMS, le CDC aux Etats-Unis et les autorités de santé de nombreux pays européens considèrent que ces deux vaccins peuvent être réalisés le même jour ou avec n'importe quel délai. En France, un délai de 3 semaines a été recommandé pour des raisons immunologiques plutôt obscures et par principe de précaution. Pourvu que cela n'aboutisse pas à une sous-vaccination de l'un ou de l'autre des vaccins grippaux...

**Faut-il, du fait de la pandémie grippale, élargir les indications de la vaccination contre le pneumocoque par le vaccin pneumococcique polysaccharidique aux soignants ou à d'autres patients ?**

La réponse est clairement NON, comme l'a rappelé récemment une note de la Direction Générale Santé. Le souhait de **prévenir les infections pneumococques en période de pandémie grippale est un souhait légitime et partagé par tous**. Le problème est que le Pneumo 23®, dont l'AMM a été obtenu en 1983, n'a malheureusement pas les qualités requises pour assurer une prévention large. Outre son efficacité relativement modeste et controversée (en particulier pour les pneumopathies à pneumocoque non bactériémiques) le vaccin polysaccharidique expose à des phénomènes d'hyporéactivité immunologique : les injections successives s'accompagnent souvent d'une réponse anticorps moindre que lors de la 1ère injection. Bien que la signification clinique de cette hyporéactivité ne soit pas bien connue, elle inquiète. Aussi, ce vaccin doit être réservé aux patients à plus haut risque d'infections pneumococques systémiques, tels les drépanocytaires, les aspléniques et toutes les situations définies par les recommandations officielles.