

## Questions – réponses Vaccins Grippe A (H1N1) pandémiques

### Comment sont produits les vaccins contre la grippe A(H1N1) pandémique ?

Après l'identification et l'isolement de la souche de virus grippal susceptible de donner lieu à une pandémie, il faut compter le délai nécessaire au déroulement du processus de fabrication, qui comporte de nombreuses étapes, avant de disposer du vaccin lui-même.

Dès mise à disposition de la souche de référence de l'OMS fin mai dernier, quatre laboratoires pharmaceutiques ont immédiatement lancé le processus nécessaire à la mise au point d'un nouveau vaccin, suivis ensuite par plusieurs autres fabricants à travers le monde.

Ces vaccins sont fabriqués de la même façon que les vaccins contre la grippe saisonnière. Les vaccins A(H1N1) sont produits soit sur des œufs, soit sur des cultures cellulaires. Ce sont des vaccins inactivés qui sont composés soit d'antigènes de surface du virus grippal, soit du virion entier ou fragmenté et comportent des adjuvants.

### Existe-t-il un vaccin pour se protéger de la nouvelle grippe A (H1N1)v ?

Après un avis positif du comité scientifique de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA), la Commission européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché à 3 vaccins grippaux pandémiques, car leur qualité pharmaceutique, leur efficacité clinique et leur profil de sécurité ont été jugés satisfaisants.

Des procédures d'autorisation accélérées ont été menées en parallèle de la mise en œuvre de la fabrication, pour répondre à une situation d'urgence en termes de santé publique et permettre de disposer le plus rapidement possible des doses de vaccin A (H1N1), en s'appuyant sur les développements antérieurs en vue de produire un vaccin contre le virus H5N1.

### Les vaccins pandémiques seront-ils disponibles chez notre pharmacien ?

Non car les vaccinations contre la grippe A (H1N1)v seront effectuées dans des centres de vaccination spécifiquement désignés par chaque préfet de région, comme le précise la circulaire ministérielle du 21 août 2009 disponible sur le site du Ministère de la Santé.

### Quand la campagne de vaccination démarrera-t-elle ?

La vaccination contre la grippe A (H1N1)v, recommandée mais non obligatoire, débutera en octobre à une date qui sera confirmée par les autorités sanitaires et qui devrait se situer autour de la mi-octobre. La vaccination sera progressivement étendue à l'ensemble de la population française, en raison de la livraison échelonnée dans le temps des doses vaccinales par les fabricants, en prenant en compte les priorités définies pour

certaines catégories de personnes plus exposées ou vulnérables au virus de la grippe A (H1N1), sur la base du récent avis du Haut Conseil de santé publique.

### **Qui doit recevoir ces vaccins ?**

Dans le contexte pandémique actuel, toute la population française est concernée. Cependant, l'impossibilité pour les fabricants de livrer un stock suffisant de doses vaccinales début octobre prochain a conduit les autorités de santé à proposer cette vaccination prioritairement aux professionnels de santé nécessaires au maintien de l'organisation des soins, et aux sujets dit à risque c'est-à-dire présentant une exposition plus élevée au virus ou des états pathologiques susceptibles d'accroître le risque d'une atteinte grave.

### **Combien de doses vaccinales doivent être administrées ?**

Le schéma vaccinal validé dans les essais cliniques des vaccins pandémiques A(H5N1) comporte l'administration de deux doses espacées au minimum de 21 jours. Toutefois, les données d'immunogénicité (c'est-à-dire la capacité du vaccin à stimuler la production des anticorps contre le virus H1N1) des vaccins pandémiques A(H1N1)v pourraient faire reconsidérer ce schéma si la première dose permet l'obtention d'un effet protecteur suffisant, comme le suggèrent des données encore préliminaires qui sont disponibles.

### **Que dois-je faire si j'ai dépassé la période de 21 jours pour la 2<sup>e</sup> injection du vaccin ?**

Conformément aux recommandations du Haut Conseil de Santé Publique du 7 septembre 2009, un allongement de ce délai de 21 jours entre les deux doses vaccinales jusqu'à 6 mois ne devrait pas réduire l'efficacité de la vaccination.

### **Le vaccin contre la grippe saisonnière est-il efficace contre le virus H1N1 ?**

Non, les vaccins indiqués contre la grippe saisonnière ne sont pas efficaces contre le virus A (H1N1)v. C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser des vaccins spécifiques à la grippe pandémique A (H1N1)v selon les recommandations émises par le Haut Conseil de santé publique.

### **Qui sont les personnes à risques de complications de la grippe A (H1N1)v 2009 ?**

Il s'agit des personnes dont le système immunitaire ou les poumons sont fragilisés. Le système immunitaire est fragile chez les petits enfants, lorsqu'il existe une immunodéficience congénitale ou acquise (VIH/SIDA), pendant un traitement immunosuppresseur (cancer, maladie auto-immune, greffe d'organe), lors de maladies du sang et chez les personnes de tout âge avec une maladie chronique (diabète ou insuffisance rénale par exemple). Les poumons sont fragilisés chez les personnes qui souffrent d'un problème cardiaque (insuffisance cardiaque, malformation congénitale, ...) ou pulmonaire (asthme, bronchite chronique, mucoviscidose, tabagisme, etc.). Les femmes enceintes ont un risque très augmenté de complications graves de la grippe A (H1N1)v, notamment pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse.

### **Les enfants sont-ils plus fragiles que les adultes vis-à-vis du virus A (H1N1)v 2009 ?**

La problématique des enfants est moins bien cernée, les données disponibles étant peu précises en matière de tranche d'âge pour la grippe A (H1N1)v, l'exposition au risque est donc principalement extrapolée à partir des

données issues de la grippe saisonnière. Classiquement, les jeunes enfants sont exposés à un risque accru de complications graves, et parfois mortelles de la grippe saisonnière. Par ailleurs, l'analyse des épidémies mexicaine, américaine et canadienne suggère une susceptibilité à l'infection nettement supérieure chez les enfants.

### **Alors, pourquoi ne pas proposer une vaccination contre la grippe A (H1N1)v pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois ?**

Les données d'efficacité étant limitées chez le très jeune enfant avec les vaccins pandémiques autorisés, c'est la vaccination de l'entourage direct (parents, fratrie...) qui est retenue comme la stratégie la plus adaptée pour protéger le nourrisson âgé de moins de 6 mois.

### **Pourquoi ne propose-t-on pas en priorité cette vaccination A (H1N1)v chez les plus de 60 ans en bonne santé ?**

Parce que la grippe A(H1N1)v affecte principalement les sujets âgés de 5 à 50 ans. En effet, l'incidence de l'infection est la plus basse parmi les personnes âgées de 65 ans et plus <sup>[1]</sup>. Une hypothèse émise pour expliquer cette distribution inhabituelle est que ces personnes sont assez âgées pour bénéficier d'une mémoire immunitaire vis-à-vis de ce virus particulier par rapport au reste de la population naïve. Cette mémoire immunitaire viendrait du fait que ces sujets auraient été infectés antérieurement par un virus A(H1N1)v antigéniquement dérivé du virus de la grippe espagnole H1N1 dont une des composantes, l'hémagglutinine, partage un ancêtre commun avec l'ancêtre de l'hémagglutinine portée par les virus du lignage porcine classique et contenu dans le virus A(H1N1)v.

### **Les femmes enceintes doivent-elles se faire vacciner ?**

Il est recommandé de vacciner à partir du deuxième trimestre de grossesse afin de réduire le risque de formes graves et de décès liés à la grippe surtout au cours des deuxième et troisième trimestres. Sur la base des données actuellement disponibles, le nombre de décès provoqués par la grippe A(H1N1)2009 apparaît actuellement modéré, proche de celui de la grippe saisonnière. Cependant, à la différence de ce qui est observé durant les épidémies saisonnières, au cours desquelles plus de 90 % des décès surviennent chez des personnes âgées, la plupart des formes graves et des décès liés à la grippe A(H1N1)2009 sont observés chez des sujets de moins de 59 ans (75 %) <sup>[1]</sup>. De plus environ un tiers des décès surviennent chez des sujets sans co-morbidité associée, les femmes enceintes constituant un groupe particulièrement à risque.

### **Est-il possible de vacciner une même personne simultanément avec un vaccin pandémique A (H1N1)v et un vaccin grippal saisonnier ? Si non, à quel intervalle ?**

Selon l'avis du Haut Conseil de Santé Publique, il n'est pas recommandé d'administrer simultanément (au cours de la même séance et en deux points du corps différents) un vaccin grippal saisonnier et un vaccin pandémique A (H1N1)v. En effet, il n'existe actuellement aucune donnée permettant d'exclure la possibilité d'une interférence (en matière d'immunogénicité ou de tolérance) entre le vaccin saisonnier et les vaccins pandémiques A(H1N1)v. Le vaccin grippal saisonnier doit être administré en premier et le plus rapidement possible aux sujets chez lesquels cette vaccination est recommandée. Un intervalle minimal de 21 jours doit être respecté entre l'administration d'une dose du vaccin saisonnier et l'administration de la première dose de vaccin pandémique.

## **Est-il possible de vacciner une même personne simultanément avec un vaccin pandémique A (H1N1)v et un vaccin non grippal ? Si non, à quel intervalle ?**

Dans le cas d'une administration successive entre le vaccin pandémique A(H1N1)v et tout autre vaccin non grippal du calendrier vaccinal, dès lors qu'ils ne sont pas administrés le même jour, il n'y a pas lieu de respecter un délai particulier entre l'administration de ces deux vaccins.

## **Quels sont les risques de la vaccination contre la grippe saisonnière ?**

Les vaccins contre la grippe saisonnière sont bien tolérés. S'ils surviennent, les événements indésirables sont le plus souvent mineurs, prenant surtout la forme de réactions locales (douleur, rougeur, gonflement) au point d'injection ou de fièvre modérée, et ne durent pas plus de 48 heures.

## **Qu'est-ce que le syndrome de Guillain-Barré ?**

Le syndrome de Guillain – Barré est une affection neurologique qui se caractérise par une perte des reflexes et une paralysie symétrique qui débute le plus souvent par les membres inférieurs pour se propager vers le haut du corps. Le syndrome de Guillain-Barré est une maladie potentiellement grave. Dans la plupart des cas, la récupération est complète mais 10 % des patients gardent des séquelles motrices et l'évolution peut être fatale dans 5 % des cas.

Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence dans la population générale est en France de l'ordre de 2,8 pour 100 000 habitants par an, en dehors de tout contexte pandémique.

## **Peut-on exclure le risque que ce syndrome se produise après une vaccination contre la grippe A (H1N1)v ?**

On ne peut pas l'exclure complètement, mais ce risque serait en tout état de cause très faible.

L'association entre la vaccination antigrippale et la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré a été évoquée pour la première fois en 1976 aux Etats-Unis, lors de la campagne de vaccination contre le virus A/New Jersey /H1N1.

Depuis, plusieurs études portant sur la vaccination contre la grippe saisonnière ont été conduites, la plupart d'entre elles n'ont pas montré d'association. Seule une étude conduite aux Etats-Unis sur deux périodes de grippe saisonnière a mis en évidence un risque très faible d'environ un cas pour 1 million de vaccinés.

Dans 60 à 70 % des cas, le syndrome de Guillain-Barré succède à un épisode infectieux aigu viral ou bactérien (infection des voies respiratoires ou gastro-intestinales notamment à *Campylobacter Jejuni*) survenu dans les semaines précédant la maladie. La grippe, en particulier, est en elle-même un facteur de risque susceptible de déclencher un tel syndrome.

## **De quoi se composent les vaccins ?**

Les vaccins comportent des antigènes c'est-à-dire des éléments qui vont induire une réponse immunitaire capable de protéger l'individu contre l'infection naturelle ou d'en atténuer les conséquences. (bactéries ou virus vivants atténués, agent bactérien ou viral entier inactivé, fractions antigéniques ou sous-unités vaccinales).

Les autres composants sont les adjuvants (sels d'aluminium, adjuvant lipidique..) qui stimulent la réaction immunitaire induite par les vaccins, les conservateurs (thiomersal) qui évitent le risque infectieux principalement retrouvé dans les présentations multidoses, et des agents inactivants (formaldéhyde) pour l'inactivation et la détoxification des agents infectieux.

## **Quel est le rôle du thiomersal contenu dans les vaccins ?**

Le thiomersal contenu dans les vaccins joue plusieurs rôles. Il peut être ajouté dès les premières étapes de la production d'un vaccin afin d'éviter tout risque de contamination (diphtérie, tétanos...), pour inactiver une souche bactérienne (par exemple coqueluche) ou lorsque la stérilisation est difficile (par exemple grippe). Enfin, il peut être ajouté comme conservateur en phase terminale de production, un élément essentiel pour limiter le risque infectieux des présentations multidoses.

## **Y a-t-il des risques associés à la présence de thiomersal dans les vaccins ?**

Il n'y a plus de thiomersal dans les vaccins grippaux saisonniers. Il n'est utilisé que dans les présentations multidoses en tant que conservateur (éviter le risque de contamination infectieuse). C'est le cas de la majorité des vaccins pandémiques A(H1N1)v. Néanmoins, les vaccins contiennent des doses minimales de thiomersal, entre 0.003% et 0.01%, soit au maximum 25-50ug/dose. A ces doses, tout risque de toxicité est a priori exclu.

Le risque identifié est celui d'une allergie de contact se traduisant par une réaction cutanée inflammatoire survenant au site d'injection plus de 48-72h après une vaccination (hypersensibilité "retardée") et persistant quelques jours, rarement quelques semaines. Les études scientifiques n'ont pas confirmé l'existence d'un risque neurologique, qui avait été avancé.

## **Est-ce que ces nouveaux vaccins antigrippaux A (H1N1)v contiendront un adjuvant ?**

Deux vaccins contre la grippe A (H1N1)v contiennent des adjuvants à base de squalène (huile de foie de requin) : MF59 et AS03.

Le squalène est une substance que l'on trouve à l'état naturel dans les plantes, chez l'animal et chez l'homme. Dans l'organisme humain, il est synthétisé dans le foie et véhiculé par la circulation sanguine. On le trouve également dans différents aliments, produits cosmétiques, médicaments en vente libre et compléments alimentaires. Il est commercialement extrait de l'huile de poisson, en particulier de l'huile de foie de requin. Il est ensuite purifié et utilisé dans certains produits pharmaceutiques et vaccins. Les adjuvants à base de squalène que l'on rajoute aux vaccins ont pour rôle de renforcer la réponse immunitaire.

## **Les vaccins grippaux A (H1N1)v contenant ces adjuvants présentent-ils des risques ?**

Le risque associé à la présence d'adjuvants à base de squalène dans les vaccins grippaux A (H1N1)v est actuellement théorique. En effet, les données chez l'animal n'ont retrouvé aucun effet toxique, que ce soit en termes de toxicité générale, de génotoxicité ou de toxicité de la reproduction (embryotoxicité ou foetotoxicité). Il s'agit de substances métabolisées dans l'organisme et qui ne s'y accumulent pas.

L'un de ces adjuvants (MF59) est présent dans des vaccins administrés à plusieurs dizaines de millions d'exemplaires, notamment l'un des vaccins utilisés contre la grippe saisonnière en Europe (environ 45 millions de doses depuis 1997). La large utilisation de ce vaccin n'a pas conduit au signalement d'effets indésirables post-vaccinaux importants et témoigne de sa bonne tolérance.

S'agissant des adjuvants de type AS03, les données disponibles à ce jour sont issues d'études cliniques, et portent sur un nombre plus faible de personnes. Elles ne suscitent pas à ce jour de préoccupation particulière du point de vue de la tolérance.

## **Pourquoi ne pas utiliser des vaccins sans adjuvants à base de squalène ?**

Certains producteurs de vaccins ont entrepris de développer et de produire des vaccins sans adjuvants. Ces vaccins pourraient le cas échéant être utilisés à titre de précaution en l'absence de toute preuve de risque pour vacciner certaines personnes dont le système immunitaire est modifié tels que les très jeunes enfants, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées.

## **Existe-t-il un dispositif de surveillance des effets secondaires du nouveau vaccin contre la grippe A H1N1 ?**

Un dispositif de surveillance sera actionné au démarrage de la campagne de vaccination. Il a pour objectif de détecter les effets indésirables médicamenteux (EIM) des vaccins grippaux A (H1N1)v et le cas échéant, des antiviraux (oseltamivir et zanamivir) sur le territoire français.

Cette évaluation continue de la tolérance des vaccins H1N1 et des médicaments antiviraux permettra de prendre rapidement toute mesure supplémentaire de minimisation du risque qui pourrait s'imposer, et de modifier la stratégie de vaccination, si nécessaire.

En cas de signal d'alerte susceptible de conduire à une réévaluation du rapport bénéfice-risques, tant des vaccins H1N1 que des médicaments antiviraux les autorités compétentes des Etats membres de la communauté européenne s'informeront mutuellement afin de prendre des dispositions concertées.

## **Connait-on les effets secondaires à long terme du nouveau vaccin contre la grippe A H1N1 ?**

Si l'on se fonde sur les résultats de la surveillance des effets secondaires des vaccins contre la grippe saisonnière produits selon des procédés analogues et déjà commercialisés depuis plusieurs années, rien n'indique actuellement que le vaccin contre la grippe A (H1N1)v puisse avoir des effets secondaires à long terme. Mais le dispositif de surveillance des effets indésirables qui sera mis en place au démarrage de la campagne de vaccination permettra de réaliser une évaluation en continu de la tolérance de ces vaccins.

## **Et les effets secondaires après vaccination ?**

Il est recommandé de se rapprocher de son médecin, ou de son pharmacien pour avis. Le cas échéant, ils se chargeront d'établir une déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Ces professionnels de santé pourront déclarer au système de pharmacovigilance selon les modalités habituelles ou en utilisant un formulaire accessible sur le site de l'Afssaps.

Par ailleurs, il est prévu que les patients puissent déclarer eux-mêmes des effets secondaires qu'ils suspectent d'être liés à la vaccination H1N1 ou à un traitement antiviral. La fiche de déclaration « patients » est téléchargeable sur le site de l'Afssaps (<http://www.afssaps.fr/>). Une fois dûment remplie, elle devra être adressée au CRPV couvrant le département de résidence du patient déclarant.

## **Quelles sont les contre-indications vaccin grippal A (H1N1)v ?**

La production de ces vaccins inactivés implique pour tous, à ce jour, l'usage d'œufs. Une hypersensibilité avérée à l'œuf (en particulier quand il y a eu choc anaphylactique) est une contre-indication formelle à cette vaccination. De même, une allergie sévère rattachée à un autre composant du vaccin est une contre-indication.