



Grippe

Vaccination contre le virus pandémique A/H1N1

Depuis la mi-octobre, le vaccin contre le virus A/H1N1 pandémique est disponible et la vaccination est largement proposée aux personnes actives dans le secteur des soins. La vaccination des groupes à risque a débuté en novembre. Cet article s'attache plus particulièrement aux données d'efficacité et de sécurité du vaccin Pandemrix™ utilisé en Belgique.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a délivré une autorisation de mise sur le marché européen pour trois vaccins. La rapidité des procédures s'explique totalement par l'existence de protocoles accélérés qui ont été créés dans le contexte de la menace liée au virus H5N1. Les producteurs de vaccins ont montré qu'ils ont acquis une expérience grâce à la production de vaccins contre la grippe en général et que leurs candidats vaccins pour H5N1 sont sûrs et peuvent induire une réponse immunitaire protectrice. L'EMA utilise pour les vaccins pandémiques les mêmes contrôles stricts de qualité et les procédures d'approbation par lots, que pour les vaccins contre la grippe saisonnière. Avant d'approuver les vaccins pandémiques, l'EMA a examiné toutes les données publiées et non publiées en rapport avec la sécurité des vaccins. Cette revue n'a mis en lumière aucune donnée qui attesterait d'un risque accru pour la santé suite à l'administration de ces vaccins.

Sommaire Sommaire

Grippe p. 1 - 4 ►

Grippe saisonnière p. 4 - 5 ►

Grippe saisonnière p. 5 - 6 ►

Oreillons p. 7 - 8 ►

Vaccination contre le virus pandémique A/H1N1

Vaccination des professionnels de la santé

Couverture vaccinale 2006-2007

Epidémies dans des populations à haute couverture vaccinale

Novartis et GSK produisent un vaccin contre la grippe H1N1v de manière traditionnelle et font pousser une souche virale adaptée sur des œufs embryonnés. Novartis fournit un vaccin inactivé de type split (Focetria™), qui comporte par dose 7,5 µg d'hémagglutinine et l'adjuvant MF59, une émulsion huile dans l'eau (h/e).

Le vaccin de GlaxoSmithKline (Pandemrix™) comporte également un virus inactivé de type split, ainsi qu'un adjuvant ASO3, lui aussi une émulsion h/e.

Le vaccin de Baxter (Celvapan™) est produit en culture de cellules et contient des particules du virus entier. Il comporte par dose 7,5 µg d'hémagglutinine sans adjuvant.

Les autorités belges ont décidé d'acheter le Pandemrix™ pour la protection de la population.

■ Pourquoi ajouter un adjuvant aux vaccins contre la grippe ?

Les adjuvants sont des substances qui sont déjà ajoutées aux vaccins depuis des décennies, avec une grande sécurité, dans le but d'améliorer la réponse immunitaire à l'antigène. Les adjuvants les mieux connus et les plus utilisés sont les sels d'aluminium (Al(OH)₃ et Al₃(PO₄)₂). Les sels d'aluminium n'améliorent pas la réponse immunitaire aux vaccins contre

la grippe saisonnière : ceci explique que ces vaccins ne contiennent jusqu'à maintenant pas d'adjuvants, mais comportent une dose élevée d'antigènes. Un vaccin contre la grippe saisonnière contient 15 µg d'hémagglutinine de chacune des trois souches d'influenza incluses : A/H1N1, A/H3N2 et influenza B. La production d'une dose de vaccin contre la grippe saisonnière exige un œuf de poule. L'offre d'œufs embryonnés limite la production des vaccins contre la grippe à environ 600 millions de doses par saison. Dans un contexte pandémique, on souhaite cependant pouvoir produire des vaccins pour l'ensemble de la population planétaire (6,5 milliards de personnes). Pour cette raison, des méthodes alternatives ont été recherchées au cours des dernières années pour cultiver le virus de la grippe (cultures sur cellules en remplacement des cultures sur œufs) ou pour induire une réponse immunitaire protectrice en utilisant moins d'antigènes. Cet effet d'épargne d'antigènes par usage d'une émulsion h/e a été montré pour la première fois avec le candidat vaccin contre le virus H5N1 et contenant l'adjuvant ASO3 de GSK. Deux doses avec 3,75 µg d'hémagglutinine et l'adjuvant ASO3

Autorisation de fermeture : 1/2217 - IMPRIMÉ

BELGIE - BELGIQUE
PB - PP
1/2217
Bureau de dépôt
Bruxelles X

induisaient une meilleure réponse immunitaire que deux doses de 30 µg sans adjuvant. Cette constatation a été confirmée avec d'autres émulsions h/e comme le MF59 de Novartis et l'AFO3 de Sanofi-Pasteur. En outre, les vaccins adjuvantés semblaient non seulement induire des taux plus élevés d'anticorps, mais la qualité des anticorps produits était meilleure. Des expérimentations in vivo et in vitro démontraient que les vaccins adjuvantés induisaient plus de protection croisée que les vaccins non adjuvantés. Ceci est particulièrement important lorsque l'isolat viral utilisé pour la production du vaccin diffère du virus qui cause la pandémie. Ce problème ne se pose pas actuellement puisque les virus H1N1v impliqués chez les patients atteints de grippe sont bien identiques à l'isolat qui a été utilisé pour la production des vaccins contre le H1N1v.

■ Quelle est la sécurité de ces adjuvants ?

Les adjuvants h/e sont utilisés à large échelle dans le contexte de la vaccination contre le virus H1N1v. La question se pose donc : ces produits sont-ils sûrs et suffisamment testés dans les études cliniques ?

Les adjuvants h/e présents dans les vaccins de Novartis (MF59) et de GSK (ASO3) contiennent du squalène en phase huileuse. Le squalène est un produit naturel et un précurseur de la synthèse du cholestérol. On le trouve dans les huiles végétales et les huiles extraites du foie de poissons. Le sérum humain contient des quantités de squalène variant en fonction des apports alimentaires et du régime. Le produit qui est utilisé dans la production de vaccins provient de foies de requins. Les émulsions h/e permettent une libération plus lente de l'antigène et en conséquence une interaction plus longue entre l'antigène et le système immunitaire. Elles améliorent la fonction des cellules de présentation de l'antigène, ce qui permet aux lymphocytes T-helper d'offrir un meilleur soutien aux cellules B productrices d'anticorps. L'ASO3 (GSK)

contient à côté du squalène un deuxième produit huileux, en l'occurrence du DL- α -tocophérol (vitamine E) qui améliore également la qualité de la réponse immunitaire.

Les adjuvants contenant du squalène ont été testés dans plus de 70 études cliniques sans problèmes significatifs de sécurité. Le vaccin contre la grippe saisonnière FludTM contenant du MF59 (Novartis) a été, au cours des 10 dernières années, administré à plus de 40 millions de personnes âgées de 65 ans et plus. La banque de données d'informations sur la sécurité du MF59 comporte plus de 20.000 personnes. La sécurité de l'ASO3 a été évaluée dans diverses études cliniques avec les vaccins (pré) pandémiques H5N1 (10.000 personnes) et un vaccin contre la grippe saisonnière pour les adultes âgés (plus de 20.000 personnes).

■ Sécurité du PandemrixTM

Les données concernant la sécurité du PandemrixTM sont limitées puisque la plupart des études cliniques sont encore en cours. Le profil de sécurité du PandemrixTM ne devrait cependant pas différer beaucoup de celui de son homologue H5N1 qui a été testé à fond au cours des dernières années, en préparation d'une pandémie possible avec un virus aviaire hautement pathogène. L'observation de grands groupes de participants de différents âges (de la pédiatrie à la gériatrie) qui ont été vaccinés en Europe et en Asie avec deux doses de vaccin H5N1 contenant l'adjuvant ASO3, nous a appris que le vaccin est sûr et bien toléré.

En comparaison avec le vaccin contre la grippe saisonnière non adjuvanté FluarixTM (α -Rix en Belgique), les vaccins adjuvantés causent plus de douleurs, de rougeur et de gonflement au niveau du site d'injection. Ces inconvénients sont le plus souvent modérés et durent rarement plus de 48 heures. Les personnes âgées de plus de 65 ans sont plus souvent épargnées. Une douleur sévère au lieu d'injection est rapportée par moins

de 4% des personnes âgées de 18 à 60 ans et par moins de 0,5% des 65 ans et plus. Des maux de tête et une sensation de fatigue sont rapportés, aussi bien par les adultes jeunes que plus âgés, comme symptômes généraux les plus fréquents. Ces symptômes paraissent survenir aussi fréquemment après administration du vaccin H5N1 adjuvanté que du vaccin non adjuvanté FluarixTM. Des effets indésirables graves n'ont pas été décrits. Puisque les données de sécurité des vaccins sont limitées et qu'aucune donnée sur les risques à long terme n'est disponible, une surveillance adéquate après mise sur le marché est de la plus grande importance. Parallèlement aux systèmes de pharmacovigilance spontanée qui sont utilisés en Europe, l'EMEA a demandé aux producteurs de vaccins de transmettre un rapport mensuel de sécurité de leurs vaccins pandémiques. En outre, l'European Center for Disease Control (ECDC) organise, en collaboration avec un consortium de chercheurs (VAESCO), un monitoring supplémentaire de la sécurité des vaccins.

En raison de l'association entre une épidémie de grippe porcine en 1976 et la survenue du syndrome de Guillain-Barré (SGB), lors de l'usage à cette occasion d'un vaccin influenza A/H1N1 non purifié, on craint maintenant une répétition de ce scénario ; une attention particulière est donc accordée à la survenue de cas de Guillain-Barré. La cause des cas de SGB associés au vaccin en 1976-1977 n'a jamais été trouvée. Depuis lors, aucune association n'a jamais été montrée entre la survenue de SGB et la vaccination contre la grippe saisonnière. Par contre, une association existe bien entre le SGB et la grippe elle-même.

■ Immunogénicité du PandemrixTM

Toutes les études montrent une réponse immunitaire adéquate. L'avenir devra cependant démontrer que le vaccin offre effectivement une protection, car des

taux d'anticorps ne sont pas synonymes de protection. On peut cependant prévoir que la protection sera bonne, puisqu'on n'a pas constaté de drift du virus H1N1v. Initialement, on pensait que 2 doses seraient nécessaires comme pour les vaccins H5N1. Les données récentes montrent cependant qu'une dose suffit pour des adultes en bonne santé, ainsi que pour les jeunes enfants (6 à 35 mois), chez lesquels l'administration d'une dose pédiatrique (0,25 ml) semble induire une protection adéquate.

Prof. Dr. Geert Leroux-Roels, UZ Gent

Bibliographie disponible sur demande.

Pour la pratique

Vaccination contre le virus A/H1N1 pandémique : recommandations officielles au 26/10/2009.

Qui vacciner ?

La vaccination n'est pas obligatoire et est gratuite. En principe, seuls les groupes à risques ou prioritaires seront vaccinés.

- Les professionnels de la santé, le personnel hospitalier et le personnel des établissements de santé, y compris le personnel de la Croix-Rouge et le personnel des pharmacies.
- Les personnes présentant un syndrome existant qui les définit comme courant un risque de complications liées à la grippe (des patients avec une maladie chronique du système respiratoire, avec une pathologie cardiaque chronique, avec une insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère, immunodéprimés et diabétiques).
- Les femmes enceintes (au deuxième et troisième trimestre) et les femmes inscrites à un programme de procréation médicalement assistée.
- Les parents et les personnes ayant la garde légale d'enfants de moins de 6 mois.
- Le personnel d'encadrement des crèches, des écoles maternelles, de l'enseignement primaire et secondaire.

Pour le moment, la vaccination n'est pas recommandée pour les enfants de moins de 6 mois.

De nouvelles recommandations seront diffusées si des modifications des groupes prioritaires interviennent.

Quelle dose pour qui ?

- Enfants à partir de 9 ans, adolescents et adultes : selon les dernières données disponibles, une seule dose sera probablement nécessaire pour la protection.
- Enfants de 6 mois à 9 ans : 1 dose de 0,25 ml (une deuxième dose, après un intervalle d'au moins 3 semaines).

Contre-indications

Réactions anaphylactiques (constituant une menace vitale) à l'un des composants ou résidus (oeuf et protéines de poulet, ovalbumine, formaldéhyde, sulfate de gentamicine et désoxycholate de sodium) de ce vaccin, survenues antérieurement. Lorsqu'une vaccination est jugée nécessaire, un appareillage de réanimation directe doit être disponible pour les cas d'urgence.

Le vaccin

Pandemrix™ est un vaccin multidose qui comporte 2 composants (suspension antigénique et émulsion adjuvante), qui doivent être mélangés pour l'administration. L'antigène se trouve dans le plus grand flacon (bouchon violet), l'adjuvant dans le plus petit flacon (bouchon jaune).

Conservation du vaccin

- **Avant le mélange**, conserver les composants au frais dans un frigo (2°C – 8°C). Le vaccin ne peut être conservé au congélateur. Il est important de protéger le vaccin de la lumière. Les dates de péremption de l'antigène et de l'adjuvant peuvent être différentes. La date limite d'utilisation est celle qui correspond à la conservation la plus courte.
- **Après le mélange** des 2 composants, conserver le vaccin en dessous de 25°C et l'utiliser dans les 24 heures.

Instructions pour le mélange du vaccin

1. Avant de mélanger les deux composants, la suspension (grand flacon) et l'émulsion (petit flacon) doivent être mises à température ambiante, secouées et contrôlées visuellement pour voir si elles ne présentent pas de particules étranges, et/ou de phénomènes physiques anormaux. Si l'une de ces constatations est observée, le vaccin ne peut alors être utilisé.
2. Le vaccin est mélangé en aspirant tout le contenu du plus petit flacon (émulsion) et en l'ajoutant au plus grand flacon (suspension) au moyen d'une seringue de 5 ml.
3. Après avoir ajouté l'émulsion à la suspension, le mélange doit être bien secoué. Le vaccin mélangé est une émulsion blanchâtre. Si l'on observe autre chose qu'une émulsion, le vaccin ne peut être utilisé.
4. Le volume du Pandemrix™ après mélange (5 ml) correspond à 10 doses du vaccin.

Instructions pour l'administration du vaccin

Vu qu'il s'agit d'un vaccin multidose (10 doses par flacon), il est indiqué de réunir par flacon 10 personnes à vacciner.

1. Le flacon d'injection doit être bien secoué avant chaque administration.
2. La dose requise du vaccin est aspirée avec une seringue d'injection.
3. L'aiguille utilisée pour l'aspiration, doit être remplacée par une aiguille 25 G pour l'injection intramusculaire, à moins qu'une aiguille d'injection monobloc soit utilisée pour l'aspiration et l'injection.
4. Injectez dans un muscle, de préférence dans le deltoïde (bras) ou dans la partie antérolatérale de la cuisse (en fonction de la masse musculaire).
5. Tous les produits non utilisés et les déchets sont à détruire conformément aux prescriptions en vigueur ; les aiguilles sont collectées dans une boîte à aiguilles.

Suivi et notification des effets indésirables

Les vaccinateurs enregistrent l'administration du vaccin, y compris le numéro du lot mentionné sur l'autocollant. Il est important d'informer le patient des effets indésirables immédiats connus et des symptômes d'effets indésirables qui nécessitent une consultation chez un médecin.

Les effets indésirables présumés sont notifiés au Centre belge de Pharmacovigilance de l'AFMPS. Utilisez à cet effet les fiches jaunes, éventuellement sous forme électronique (www.afmps.be, cliquez à droite sur «notification d'effets indésirables – fiche jaune») ou via www.cbip.be (cliquez sur l'icône jaune au niveau du titre « Pharmacovigilance » dans la rubrique Folia sur la page d'accueil). Vous pouvez également poser des questions via adversedrugreactions@fagg.be.

D'après le site www.influenza.be

Plus d'informations :

<http://www.influenza.be>

Callcenter Influenza: 00 32 800 99 777

Grippe saisonnière

Vaccination des professionnels de la santé

La couverture vaccinale contre la grippe des professionnels de la santé reste globalement trop basse (estimation entre 30 et 75% selon les institutions). Des taux de vaccination élevés sont atteints çà et là, par exemple dans des hôpitaux pédiatriques.

Tant en Communauté flamande qu'en Communauté française, des actions de sensibilisation des professionnels de santé (hôpitaux, MR et MRS, services

de soins à domicile, etc) sont menées chaque automne. Ces programmes de sensibilisation sont organisés en concertation, en Flandre au sein de la *Vlaams Griepplatform* et en Communauté française de la Plate-forme pour la vaccination contre la grippe des professionnels de la santé. Outre des outils de communication (dépliants, articles, affiches, supports d'exposés, etc), des réflexions sont menées sur les approches organisationnelles susceptibles d'améliorer l'accessibilité et le recours à la vaccination contre la grippe. Des enquêtes sont réalisées, afin de mieux connaître la situation et/ou les perceptions des acteurs sur le terrain.

■ En Communauté flamande

En Flandre, des structures locales appelées *Logo's* mènent depuis 2006 une campagne en faveur de la vaccination du personnel des institutions de santé, avec les partenaires de la *Vlaams Griepplatform*.

En 2009, un bureau d'étude a réalisé une enquête téléphonique représentative auprès des MR, MRS et hôpitaux en Flandre, à la demande du *Vlaams Instituut voor Gezondheidspromotie en Ziektepreventie (VIGeZ)*; 267 des 748 MR et MRS et 60 des 86 hôpitaux reconnus ont répondu à l'enquête. En 2008, presque toutes les institutions (certainement les hôpitaux) offraient la vaccination gratuitement à leur personnel, ceci même en l'absence d'obligation ou de soutien des autorités. Les directions sont motivées principalement par la prévention de la grippe parmi les résidents, et dans une moindre mesure de l'absentéisme parmi le personnel.

Presque toutes les institutions font des efforts pour encourager leur personnel à la vaccination. Le plus souvent, le personnel est informé une seule fois. La moitié des institutions se limitent à une communication aux valves. Un quart envoie un courrier aux membres du personnel et un cinquième s'adresse de vive voix au personnel. Ceci se passe plus souvent dans les hôpitaux. Les hôpitaux font également usage d'autres canaux de

communication comme l'intranet, l'e-mail et le journal du personnel.

Le service interne ou externe de médecine du travail reste le canal le plus utilisé pour administrer la vaccination contre la grippe. Dans les MR et MRS, on note l'intervention du médecin coordinateur, et dans une moindre mesure du médecin traitant du membre du personnel ou d'un autre médecin qui vient dans l'institution. Dans les hôpitaux, c'est parfois le médecin hygiéniste qui assume cette tâche.

La vaccination groupée est la plus populaire (47%), aussi bien dans les maisons de repos que dans les hôpitaux. Les hôpitaux recourent plus que les MR et MRS à des méthodes diversifiées (vaccination au service des urgences, au sein de chaque service). De manière surprenante, l'offre au moment de chaque changement de service est basse (10% dans les hôpitaux et 7% dans les MR et MRS): certains membres du personnel n'ont donc pas d'offre de vaccination au cours de leur horaire normal de travail. Le taux moyen de vaccination en 2008 (36%) diffère peu de celui obtenu en 2006 (37%). Il atteint 40% dans les MR et MRS et 34% dans les hôpitaux. La moitié des infirmières dans les maisons de repos se font vacciner. Les infirmières dans les hôpitaux ainsi que d'autres catégories professionnelles, comme les aides soignantes, le personnel administratif et logistique, le font moins.

■ En Communauté française

En Communauté française, la communication en 2008 s'articulait sur quatre arguments : la vaccination permet de se protéger personnellement, de protéger sa famille, de protéger les personnes dont on s'occupe professionnellement et d'éviter de surcharger ses collègues de travail par une absence subite pour maladie. En 2009, l'accent a plutôt été mis sur des témoignages permettant l'expression des réticences et des facteurs d'adhésion à la vaccination, repris dans un journal diffusé dans les structures de soins concernées.