



## AVIS

### Actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v

2 octobre 2009

Le Directeur général de la santé a saisi le Haut Conseil de la santé publique le 22 septembre 2009<sup>1</sup>. Le Comité technique des vaccinations (CTV) et la Commission spécialisée Maladies transmissibles (CsMT) se sont réunis, respectivement le 28 septembre et le 2 octobre 2009, afin d'actualiser l'avis du 7 septembre 2009 relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v, après une analyse des nouvelles données épidémiologiques et des décisions de l'Agence européenne des médicaments (EMA) concernant les vaccins dirigés contre le virus A(H1N1)v<sup>2</sup>.

Il est rappelé que l'objectif principal actuel de la vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1)2009 est la réduction du risque de formes graves et de décès. Néanmoins la maîtrise de la dynamique épidémique reste souhaitable.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que toutes les personnes qui désirent être vaccinées devraient pouvoir l'être *in fine*. Toutefois, la balance bénéfico-risque de la vaccination doit faire l'objet de réévaluations fréquentes. Ainsi, la stratégie vaccinale pourrait être révisée (modification des ordres de priorité, retrait ou ajout de certaines priorités), y compris jusqu'à la recommandation d'arrêt de la vaccination pour tout ou partie de la population et pour un ou plusieurs vaccins, en fonction des critères épidémiologiques, cliniques et de pharmacovigilance.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle qu'il est légitime que des groupes prioritaires puissent être identifiés sur des critères autres que sanitaires. Il estime par contre que la détermination de groupes de personnes ou de professionnels à vacciner pour des raisons autres que sanitaires ne relève pas de sa compétence.

La mise à disposition progressive des vaccins impose l'établissement de priorités qui tient compte de l'exposition au virus, des facteurs de risque de complications graves de grippe et d'éléments éthiques<sup>3</sup>. Ces recommandations seront actualisées en fonction de l'évolution épidémiologique de la pandémie ainsi que de l'agenda de livraison des vaccins.

**Dans l'état actuel des connaissances sur la grippe à virus A(H1N1)v, le Haut Conseil de la santé publique recommande :**

- 1. Concernant un ordre de priorité pour la vaccination de la population française par le vaccin saisonnier et/ou les vaccins pandémiques en fonction des objectifs de chacune de ces vaccinations**

Le Haut Conseil de la santé publique maintient son avis du 7 septembre 2009 :

- Pour le vaccin grippal saisonnier, le HCSP confirme les recommandations existantes<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Annexe 1.

<sup>2</sup> Annexes 2,3 et 4.

<sup>3</sup> Cf. avis du HCSP du 7 septembre 2009 relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v.

<sup>4</sup> Calendrier vaccinal 2009 - BEH n° 16-17 du 20 avril 2009 : [http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16\\_17/index.htm](http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/index.htm)

- Pour le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v, il rappelle et précise de vacciner en priorité :

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

L'objectif est de les protéger, de protéger le système de prise en charge des malades, d'éviter de transmettre le virus à des patients vulnérables et des flambées nosocomiales.

- Ainsi que par ordre de priorité, les groupes de population détaillés dans le tableau suivant :

Groupes de population	Priorité	Objectifs
Femmes enceintes à partir du début du 2 <sup>e</sup> trimestre	1	Réduire le risque de formes graves et de décès, surtout au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse
Nourrissons âgés de 6-23 mois avec facteur de risque	1	Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des nourrissons atteints de pathologies chroniques sévères (cf. annexe 4)
Entourage des nourrissons de moins de 6 mois (c'est-à-dire parents, fratrie et, le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant incluant le personnel de la petite enfance en charge de ces nourrissons : stratégie de « cocooning »)*	1	Réduire le risque de formes graves et de décès chez les nourrissons de moins de 6 mois qui ne peuvent pas être vaccinés
Sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteur de risque	2	Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des personnes atteintes de pathologies chroniques sévères (cf. annexe 4)
Sujets âgés de 65 ans et plus avec facteur de risque**	3	Réduire le risque de formes graves et de décès (cf. annexe 4)
Nourrissons âgés de 6-23 mois sans facteur de risque	3	Réduire la transmission et le risque de formes graves et de décès
Sujets âgés de 2-18 ans sans facteur de risque***	4	Réduire la transmission
Sujets âgés de 19 ans et plus sans facteur de risque	5	Réduire le risque de formes graves et de décès

\*La mise en priorité 1 de cette catégorie de population repose sur l'existence d'un sur-risque de décès en période d'exposition aux virus de la grippe saisonnière. Les données actuellement disponibles provenant des pays ayant déjà connu une vague épidémique à virus A(H1N1) ne confirment pas cette hypothèse. Toutefois, une incertitude demeure sur le risque potentiel de sévérité accrue de la grippe pandémique A(H1N1)2009 en période hivernale dans les pays de l'hémisphère nord du fait d'une co-circulation virale avec le virus respiratoire syncytial (VRS), les parainfluenzavirus et le rhinovirus.

\*\*La plus faible incidence de grippe A(H1N1)2009 chez les personnes âgées de 65 ans et plus, malgré une létalité importante parmi elles, fait qu'à ce jour cette population contribue très faiblement aux décès. Cependant, la co-circulation de plusieurs agents infectieux au moment du pic de la pandémie (pneumocoque, VRS...) pourrait conduire à une mortalité accrue dans cette tranche d'âge entraînant une modification des priorités de vaccination.

\*\*\*En fonction des circonstances épidémiologiques et de la disponibilité des vaccins pandémiques (si l'objectif est de contribuer à freiner la dynamique épidémique), ce groupe est susceptible d'être considéré avec un ordre de priorité plus élevé.

#### Femmes enceintes au premier trimestre de grossesse :

Les données disponibles [1] ne montrent pas de sur-risque pour les femmes enceintes au premier trimestre de grossesse par rapport à la population générale.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas cette vaccination pour les femmes enceintes lors du premier trimestre de grossesse. Cependant il recommande de vacciner les femmes au premier trimestre de grossesse présentant des facteurs de risque, avec un vaccin fragmenté sans adjuvant contre la grippe A(H1N1)2009.

À ce jour, le Haut Conseil de la santé publique estime que la balance bénéfico-risque est en faveur du démarrage de la vaccination en commençant par les professionnels de santé et les populations identifiées en priorité 1.

Le Haut Conseil de la santé publique précise ses recommandations antérieures<sup>5</sup> privilégiant l'utilisation d'un vaccin fragmenté sans adjuvant pour :

- les enfants âgés de 6 mois à 23 mois,
- les femmes enceintes,
- les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin contenant un adjuvant (transplantations allogéniques d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques, maladies auto-immunes sévères touchant des organes centraux).

Il rappelle toutefois que la balance bénéfico-risque de l'administration d'un vaccin avec adjuvant à ces catégories de population devra être réévaluée en fonction des données à venir d'immunogénicité des vaccins sans adjuvant, des données à venir d'immunogénicité et de tolérance des vaccins avec adjuvant, ainsi que de l'évolution des caractéristiques cliniques de la grippe pandémique.

En cas d'indisponibilité d'un vaccin fragmenté sans adjuvant contre la grippe A(H1N1)2009, alors que les données épidémiologiques justifieraient une vaccination urgente, le Haut Conseil de la santé publique recommande d'utiliser un vaccin avec adjuvant :

- pour les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse,
- pour les nourrissons de 6 à 23 mois avec facteur de risque,
- pour les patients transplantés<sup>6</sup> médullaires.

Les recommandations concernant les autres types de transplantation seront émises après consultation des sociétés savantes concernées.

Cette recommandation d'utilisation d'un vaccin avec adjuvant au lieu d'un vaccin sans adjuvant sera élaborée en fonction de l'évolution des données épidémiologiques notamment au moment de la livraison des premiers vaccins.

En cas d'indisponibilité du vaccin fragmenté sans adjuvant contre la grippe A(H1N1)2009, alors que les données épidémiologiques justifieraient une vaccination urgente, le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas l'utilisation d'un vaccin avec adjuvant en l'absence de données cliniques :

- pour les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère avec des manifestations systémiques touchant un organe central avec un risque théorique de réactivation<sup>7</sup> (vascularites systémiques, périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive, sclérose en plaques). Dans ce cas, il recommande de vacciner leur entourage immédiat (personnes vivant sous le même toit).
- pour les nourrissons âgés de 6 à 23 mois sans facteur de risque. Dans ce cas, il recommande de vacciner leur entourage immédiat (parents, fratrie, et le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant).

---

<sup>5</sup> Avis du HCSP 8 juillet 2009.

<sup>6</sup> <http://www.ebmt.org/> : EBMT Advisory: H1N1 influenza ("swine flu") 28th September 2009.

<sup>7</sup> ALD 21 - vascularites systémiques, périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive ; ALD 25 - Sclérose en plaques.

Il conviendra de faire en sorte que le médecin ou l'équipe médicale qui prend en charge les personnes avec facteur de risque puisse les signaler si elles n'ont pas été identifiées par le dispositif de vaccination.

**Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que la vaccination des professionnels de la filière porcine n'est pas recommandée de manière prioritaire.**

## **2. Concernant le schéma vaccinal à adopter avec le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v**

Il est rappelé que le schéma vaccinal de base [validé dans les essais cliniques des vaccins pandémiques A(H5N1)] comporte actuellement l'administration de **deux doses espacées de 21 jours**. Cet intervalle de 21 jours est recommandé entre deux injections afin de permettre l'induction de la réponse immunitaire au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine et l'amplification nécessaire des effecteurs immuns pour atteindre un pic au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> semaines. En effet un surdosage antigénique pendant ces périodes comporte un risque de régulation négative de la réponse immune. Il n'est donc pas recommandé de raccourcir ce délai entre deux doses d'un vaccin dirigé contre le virus pandémique A(H1N1)v. Par contre, un allongement de ce délai jusqu'à 6 mois ne réduit pas l'efficacité de la vaccination mais retarde la protection.

Plusieurs types de vaccins vont être disponibles. A ce jour, un sujet pour lequel l'administration de deux doses est nécessaire doit recevoir **deux doses du même vaccin**.

Cependant, il est à noter que, selon le résumé des caractéristiques du produit, le schéma vaccinal proposé pour Pandemrix est le suivant :

- Pour les sujets de 18 à 60 ans : de préférence, deux doses de vaccin à trois semaines d'intervalle. Cependant les données préliminaires d'immunogénicité, évaluée trois semaines après l'administration d'une formulation de Pandemrix (H1N1) à l'étude chez un nombre limité d'adultes sains âgés de 18 à 60 ans, suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante dans cette tranche d'âge ;
- Pour les enfants et adolescents de 10 à 17 ans : si la vaccination est jugée nécessaire, la posologie envisagée pourrait être identique à celle recommandée chez l'adulte ;
- Pour les enfants de 3 à 9 ans : l'administration de 0,25 ml de vaccin (c'est-à-dire la moitié de la dose destinée à l'adulte) à une date déterminée puis d'une seconde dose administrée au moins trois semaines plus tard, pourrait suffire<sup>8</sup> ;
- Pour l'enfant de 6 mois à 3 ans : la posologie envisagée peut être identique à celle recommandée chez les enfants âgés de 3 à 9 ans ;
- Pour les plus de 60 ans : deux doses de vaccin à trois semaine d'intervalle.

**Une quantité limitée de vaccins monodose sera disponible. Ils seront réservés plus particulièrement aux personnes à risque qui ne peuvent pas bénéficier des dispositifs collectifs de vaccination.**

**Par ailleurs, il est souhaitable de réserver des doses du vaccin produit sur cellule (cf. annexe 2) pour les personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques aux traces de résidus présents dans les vaccins produits sur œufs<sup>9</sup>.**

**Le HCSP rappelle que la vaccination pourra être proposée aux sujets déclarant avoir déjà été atteints d'une grippe A(H1N1)2009 n'ayant pas été confirmée biologiquement.**

## **3. Concernant l'intervalle à respecter entre l'administration d'un vaccin saisonnier et d'un vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v pour les populations auxquelles une double vaccination serait proposée**

---

<sup>8</sup> Il existe des données très limitées de tolérance et d'immunogénicité relatives à l'administration dans cette tranche d'âge, et elles ne concernent pas le vaccin produit avec la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

<sup>9</sup> Selon le résumé des caractéristiques des produits, les contre-indications à ces vaccins sont les antécédents de réactions anaphylactiques (c'est-à-dire mettant en jeu le pronostic vital) aux traces de résidus (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine) présents dans ces vaccins.

**La vaccination dirigée contre la grippe saisonnière doit être effectuée selon le programme prévu et appliquée aux personnes à risque ciblées par les recommandations antérieures<sup>10</sup>.**

Les principes de co-administration ou d'administration rapprochée (théoriquement envisageables) de deux vaccins inactivés totalement indépendants au plan antigénique ne peuvent s'appliquer à deux vaccins grippaux en l'absence de donnée disponible sur l'immunogénicité et la tolérance. Or aucune donnée permettant d'exclure l'existence d'interférence (en matière d'immunogénicité ou de tolérance) entre le vaccin saisonnier et les vaccins pandémiques A(H1N1)v n'est actuellement disponible. Un intervalle de 21 jours est donc recommandé entre les injections de vaccin saisonnier et le vaccin dirigé contre le virus. Les 21 jours correspondent à l'intervalle minimal pour la stabilisation de la réponse immunitaire.

L'absence de réactivité croisée des anticorps anti-hémagglutinine A (HA) des virus H1N1 saisonniers et variant ne permet pas d'exclure une réactivité croisée au niveau des autres déterminants antigéniques des virus H1N1, particulièrement des cibles des réponses cellulaires auxiliaires nécessaires à l'induction et l'amplification de la réponse anticorps anti-hémagglutinine. Ces deux vaccins ne peuvent être considérés comme étant totalement indépendants et une diminution de l'intervalle entre ces deux vaccins pourrait induire des phénomènes de régulation négative de l'induction de la réponse vaccinale anti-H1N1.

**Il est à noter que :**

- pour le vaccin Focetria : selon le résumé des caractéristiques du produit, les données relatives à la co-administration de vaccin contre la grippe saisonnière sans adjuvant et de vaccin H5N1 chez l'adulte n'ont suggéré aucune interférence dans la réponse immunitaire aux antigènes saisonniers ou H5N1. Aucune différence d'effets indésirables graves n'a été constatée entre les groupes et aucun des effets indésirables graves n'était lié au vaccin. Ces données suggèrent que Focetria peut être administré en même temps que des vaccins sans adjuvant contre la grippe saisonnière.

Toutefois il n'est pas certain que ces données soient transposables à la co-administration de deux vaccins A(H1N1).

- pour le vaccin Pandemrix : il n'y a pas de donnée de co-administration de Pandemrix avec les autres vaccins, notamment contre la grippe saisonnière.

**Le HCSP rappelle :**

- sa recommandation antérieure d'administrer en premier le vaccin grippal saisonnier et le plus rapidement possible aux sujets pour lesquels cette vaccination est recommandée et qu'un intervalle minimal de 21 jours soit respecté entre l'administration d'une dose du vaccin saisonnier<sup>11</sup> et l'administration de la première dose de vaccin pandémique A(H1N1)v.
- qu'en cas d'impossibilité de respecter le délai de 21 jours entre l'administration du vaccin saisonnier et du vaccin pandémique A(H1N1)v, l'administration du vaccin pandémique devient prioritaire.
- que les autres vaccinations du calendrier vaccinal, en particulier celles des enfants et des adolescents, doivent être poursuivies<sup>12</sup> en évitant les co-administrations sans avoir de délai à respecter entre l'administration de ces vaccins.

---

<sup>10</sup> Calendrier vaccinal 2009. BEH n° 16-17 du 20 avril 2009 : [http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16\\_17/index.htm](http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/index.htm)

<sup>11</sup> Il est rappelé que le schéma pour le vaccin grippal saisonnier en primo-vaccination est de deux doses chez les enfants de moins de 9 ans n'ayant pas été infectés ou vaccinés, la seconde dose devant être injectée au moins quatre semaines plus tard.

<sup>12</sup> Cf. avis du HCSP du 7 septembre 2009.

**Le Haut Conseil de la santé publique rappelle que :**

- **la campagne de vaccination contre le virus pandémique A(H1N1)v devra démarrer le plus rapidement possible, dès que les vaccins seront disponibles et utilisables ;**
- la balance bénéfice-risque de la vaccination doit faire l'objet de réévaluations périodiques et rapprochées. Ainsi, la stratégie vaccinale pourrait être révisée (modification des ordres de priorité, ajout ou retrait de certaines catégories), y compris jusqu'à l'arrêt de la vaccination pour tout ou partie de la population et pour un ou plusieurs vaccins, en fonction de l'évolution des données :
  - épidémiologiques (pourcentage de la population atteinte) et cliniques (fréquence de la maladie, de l'hospitalisation et du décès, en fonction de l'âge et du terrain) ;
  - de pharmacovigilance (issues du plan national de gestion des risques mis en place par l'Afssaps) ;
  - d'efficacité clinique.

**Le HCSP précise qu'il pourrait être amené à réaliser des ajustements en fonction de nouveaux éléments qui pourraient apparaître.**

**Le Comité technique des vaccinations** a tenu séance le 28 septembre 2009. Quinze membres qualifiés votant sur les vingt inscrits ont assisté : deux n'ont pas participé au vote ni à la délibération finale (deux conflits d'intérêts). Onze membres qualifiés pouvant voter étaient présents lors du vote final. Le texte a été approuvé par dix voix pour et une abstention.

**La Commission spécialisée Maladies transmissibles** a tenu séance le 2 octobre 2009. Quatorze membres qualifiés votant sur les dix-neuf inscrits ont assisté : un n'a pas participé au vote ni à la délibération finale (un conflit d'intérêts). Dix membres qualifiés pouvant voter étaient présents lors du vote final. Le texte a été approuvé à l'unanimité.

## Référence

[1] Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy ? Vaccine (2009), doi:10.1016/J.Vaccine;2009.03.079.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 2 octobre 2009

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)



## Annexe 1

### Ministère de la Santé et des Sports

Paris, le 22 septembre 2009

**Saisine adressée à**  
**Monsieur le Président du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)**  
**pour Monsieur le Président du Comité Technique des Vaccinations (CTV)**

Monsieur le Président,

Le CHMP (Committee for medicinal products for human use) de l'Agence européenne du médicament est sur le point de rendre un avis sur des vaccins dirigés contre le virus A/(H1N1)v. Cet avis, lorsqu'il sera en notre possession, sous quelques jours, constituera un élément nouveau qui justifie, notamment, la présente saisine et je vous demande d'ores et déjà de prévoir de le prendre en compte.

Considérant :

- L'avis du Haut Conseil de Santé Publique du 26 juin 2009 relatif à la pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A/(H1N1)v, dans lequel, sur la base des éléments dont il disposait, il :
  - o recommande l'utilisation, si possible avant ou le plus tôt possible après le début de la circulation active du virus A(H1N1)v en France, d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v chez l'adulte de 18 à 60 ans, dans le cadre de l'AMM actuelle et sous réserve de la modification de dossier suite à la variation de souche,
  - o recommande l'utilisation, si possible avant ou le plus tôt possible après le début de la circulation active du virus en France, d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v chez les enfants de 3 à 18 ans et au fur à mesure de la disponibilité des résultats d'essais cliniques dans les différentes tranches d'âges, au cas où l'AMM actuelle évoluerait pour inclure les enfants,
  - o souligne que la mise en œuvre d'une vaccination au-delà du 30<sup>ème</sup> jour suivant le début de la circulation active du nouveau virus A(H1N1)v en France n'aurait aucun impact sur l'évolution de la pandémie, quelle que soit la population ciblée, mais garderait tout son intérêt à titre de protection individuelle,
  - o demande qu'une pharmacovigilance active soit mise en place par l'Afssaps,
  
- L'avis du Haut Conseil de Santé Publique, du 7 septembre 2009, sur la pertinence de l'utilisation des vaccins contre la grippe pandémique A(H1N1)v, avec ou sans adjuvant, ainsi que sur les priorités sanitaires d'utilisation de ces vaccins, dans lequel, sur la base des éléments dont il disposait, il :
  - o rappelle « *qu'in fine*, toutes les personnes qui désirent être vaccinées devraient pouvoir l'être »,

- indique, que « au vu de la probable diffusion large et rapide du virus et des délais de mise à disposition des doses de vaccins, l'objectif principal de la vaccination est la réduction du risque de formes graves et de décès de grippe plus que la maîtrise de la dynamique épidémique, qui reste néanmoins souhaitable »,
- mentionne que les recommandations émises doivent pouvoir être adaptées dans le temps du fait des incertitudes et des aléas concernant la pandémie (date d'apparition des vagues, potentiel évolutif et gravité) et les vaccins (du fait de la mise à disposition échelonnée et du nombre de doses disponibles dans le temps),
- recommande de débiter la campagne de vaccination « le plus rapidement possible, dès que les vaccins seront disponibles et utilisables »,
- établit des priorités pour bénéficier de la vaccination, en raison de la mise à disposition progressive des vaccins, en tenant compte de l'exposition au virus, des facteurs de risque de complications graves (facteur de risque encore incomplètement connus, en partie extrapolés à partir des facteurs de risque connus pour la grippe saisonnière et d'éléments éthiques),
- recommande de vacciner, en priorité, les personnels de santé, médico-sociaux et de secours, en commençant par ceux qui sont amenés à être en contact fréquent et étroit avec des malades grippés ou porteurs de facteurs de risque, ainsi que, notamment, les femmes enceintes à partir du début du 2<sup>e</sup> trimestre, entourage des nourrissons de moins de 6 mois, nourrissons âgés de 6-23 mois avec facteur de risque, sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteur de risque, nourrissons âgés de 6-23 mois sans facteur de risque, sujets âgés de 65 ans et plus avec facteur de risque,
- « confirme et précise ses recommandations antérieures privilégiant l'utilisation de vaccins ne contenant pas d'adjuvant :
  - pour les enfants âgés de 6 mois à 23 mois,
  - les femmes enceintes,
  - pour les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin contenant un adjuvant (transplantations allogéniques d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques, maladies auto-immunes sévères touchant des organes centraux) »,
- « précise que la balance bénéfice-risque de l'administration d'un vaccin avec adjuvant à ces catégories de population devra être réévaluée en fonction des données à venir d'immunogénicité des vaccins non-adjuvés, des données à venir d'immunogénicité et de tolérance des vaccins adjuvés, et de l'évolution des caractéristiques cliniques de la grippe pandémique »,
- recommande, « en cas d'indisponibilité du vaccin contre la grippe A(H1N1)v fragmenté sans adjuvant, d'utiliser un vaccin contre la grippe pandémique avec adjuvant : pour les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre et pour les nourrissons de 6 à 23 mois avec facteur de risque ».
- ne « recommande pas d'utiliser un vaccin avec adjuvant en l'absence de données cliniques pour les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée (cf. supra), pour les nourrissons âgés de 6 à 23 mois sans facteur de risque ». Dans ce cas, les nourrissons ne pouvant pas être vaccinés, il « recommande de vacciner leur entourage immédiat (parents, fratrie, et le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant) »,
- demande que la balance bénéfice-risque de la vaccination fasse l'objet de réévaluations périodiques et rapprochées afin que la stratégie vaccinale puisse être

révisée (modification des ordres de priorité, ajout ou retrait de certaines catégories), y compris jusqu'à l'arrêt de la vaccination pour tout ou partie de la population et pour un ou plusieurs vaccins, en fonction de l'évolution des données :

- épidémiologiques (pourcentage de la population atteinte) et cliniques (fréquence de la maladie, de l'hospitalisation et du décès, en fonction de l'âge et du terrain) ;
  - de pharmacovigilance (issues du plan national de gestion des risques mis en place par l'Afssaps) ;
  - d'efficacité clinique.
- Les récentes publications scientifiques rapportant, lors d'essais cliniques, l'induction d'une réponse immune spécifique, dirigée contre le virus A/(H1N1)v, suite à l'administration d'une seule dose de vaccin non-adjuvé ou adjuvé,
- L'actualisation du calendrier indicatif de livraison des vaccins dirigés contre le virus A/(H1N1)v et, notamment la perspective de livraison, fin octobre, par la firme Sanofi-Pasteur de 1.4 millions de doses de vaccin non-adjuvé, susceptible de disposer avant mi-novembre d'une autorisation de mise sur le marché,
- Les conclusions attendues de la saisine que j'ai adressée à l'Institut de Veille Sanitaire, par laquelle je lui demande :
- d'analyser les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la vague pandémique au virus A/(H1N1)v, concernant notamment les pays de l'hémisphère sud : date du début, taux d'attaque, taux de reproduction, durée de la vague pandémique, types de complications cliniques, gravité des formes cliniques, causes des décès, en établissant des comparaisons avec celles des épidémies saisonnières et en soulignant les tendances générales ainsi que les spécificités observées dans certains pays,
  - de réaliser, sur la base de l'analyse précédente, une estimation quant aux caractéristiques de la vague pandémique due au virus A/(H1N1)v qui pourrait survenir dans l'hémisphère nord, notamment en Europe et en France, à partir de l'automne prochain, ainsi que concernant l'épidémie de grippe saisonnière due aux virus A/H1N1, A/H3N2 et B. Cette analyse devra comporter une dimension de comparaison par rapport aux gripes saisonnières qui sont survenues les années précédentes et par rapport aux pandémies de 1918, 1957 et 1968.
  - de fournir :
    - un relevé de l'incidence et de la prévalence, en France, des maladies de système et des états d'immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin, définis dans l'avis du HCSP du 7 septembre dernier
    - une analyse bibliographique sur les effets indésirables qui ont pu être imputés à la vaccination contre la grippe porcine, réalisée en 1976 aux USA.
- Les conclusions de la saisine que j'ai adressée à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, par laquelle je lui demande de m'informer sur :
- les risques éventuellement liés à l'utilisation de vaccins contenant un adjuvant, chez la femme enceinte et le jeune enfant,
  - l'analyse des données récemment publiées concernant la réactogénicité et l'immunogénicité des vaccins dirigés contre le virus A/(H1N1)v, et d'éventuelles données complémentaires à ce jour non publiées mais dont elle aurait connaissance par les firmes,

- La possibilité pour le HCSP/CTV d'appuyer son avis sur les travaux du Comité de lutte contre la grippe.

Je vous serais reconnaissant de bien vouloir, après avoir pris connaissance des données actualisées attendues de l'InVS et de l'Afssaps, ou que pourront fournir les fabricants de vaccins concernés, chacun dans son domaine de compétences :

1. analyser si les éléments rendus disponibles depuis votre avis du 07/09/09, et notamment l'avis du CHMP, modifient l'évaluation de la balance bénéfice-risque d'une campagne de vaccination pour chacun des groupes cibles que vous avez définis dans votre avis du 7 septembre dernier, prenant en compte, notamment :
  - le taux d'attaque de l'infection grippale A/(H1N1)v, les caractéristiques de morbidité et de mortalité de la maladie, prévisibles, à ce jour, en fonction de ce qui vient d'être observé dans de nombreux pays, notamment ceux de l'hémisphère sud,
  - l'échelonnement de la mise à disposition des vaccins adjuvés et non-adjuvés disposant d'autorisation de mise sur le marché,
  - les caractéristiques d'immunogénicité qui ressortent des tests réalisés avec les nouveaux vaccins A/(H1N1)v, notamment les résultats obtenus par l'administration d'une seule dose de vaccin,
  - les effets indésirables qui pourraient survenir lors d'une large utilisation de vaccins dirigés contre le virus A/(H1N1)v, utilisant des adjuvants « huile dans l'eau » et des vaccins non-adjuvés. Cette évaluation devra notamment porter sur les effets indésirables connus liés à l'administration des vaccins grippaux saisonniers, adjuvés ou non, et leur fréquence, à partir d'une analyse bibliographique extensive, notamment concernant les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin.
  - le respect d'un délai minimum entre la vaccination contre les virus de la grippe saisonnière et la vaccination contre la grippe due au virus H1N1
2. de préciser, pour chacune des catégories de population pour lesquelles une vaccination avec un vaccin non-adjuvé est jugée préférable mais pour lesquelles un vaccin adjuvé est jugé malgré tout utilisable, au-delà de quel délai entre la disponibilité des vaccins du vaccin adjuvé et celle d'un vaccin non-adjuvé, vous jugez qu'il est préférable de recourir au vaccin adjuvé.
3. formuler des recommandations concernant les femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse.

Je souhaite que votre rapport confirmant et, si besoin précisant vos avis argumentés, notamment celui du 7/09/09, soit soumis à délibération lors de la prochaine réunion du HCSP.

Pr Didier Houssin

## Annexe 2

### Avis de l'Institut de veille sanitaire dans la perspective d'une campagne de vaccination contre le virus A(H1N1) en France



Saint-Maurice, le 28 septembre 2009

Dir/FW/SD/2009.314

La Directrice générale

**Note à l'attention de  
Monsieur le Professeur Didier HOUSSIN  
Directeur Général de la Santé**

**Objet : Avis de l'InVS dans la perspective d'une campagne de vaccination contre le virus A (H1N1) en France**

Par note du 15 septembre 2009, vous avez saisi l'InVS de plusieurs demandes préalables à l'avis du HCSP en vue d'une analyse du bénéfice/risque d'une campagne de vaccination contre le virus A (H1N1) 2009 en France, pour chacun des groupés cibles.

Vous trouverez ci-joint une note présentant les réponses aux questions posées, à l'exception de la question concernant les syndromes de Guillain-Barré qui est en cours de traitement par l'Atssaps.

Par ailleurs, compte tenu de la publication le 25 septembre dernier dans la revue Plos Current d'un article important estimant les paramètres de sévérité de la grippe à A (H1N1) 2009 aux Etats-Unis, un addendum au point 2 sera adressé avant la fin de semaine.

*Cet addendum ne devrait néanmoins pas remettre  
très significativement en cause les valeurs retenues  
dans les hypothèses optimistes, valeurs  
très proches de la conclusion de la  
publication du 25/9.*

Dr Françoise WEBER

## Avis de l'Institut de Veille Sanitaire

**Objet : Avis de l'InVS dans la perspective d'une campagne de vaccination contre le virus A (H1N1) en France**

### ***1- Analyse des caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la vague pandémique liée au virus A (H1N1) 2009 dans les pays de l'hémisphère sud et comparaison avec celles des épidémies saisonnières<sup>1</sup>***

La pandémie due au virus influenza A(H1N1)2009 a débuté au Mexique et les premiers cas ont été confirmés au mois d'avril aux USA. L'extension géographique de la pandémie s'est faite dans toute l'Amérique du Nord et a rapidement gagné l'Océanie, l'Asie, l'Europe et l'ensemble des continents (cf. annexe, Note : sévérité de la pandémie).

### ***Caractéristiques***

L'OMS a estimé le taux de reproduction  $R_0$  entre 1,2 et 1,7 (comparable aux pandémies passées) et l'intervalle intergénérationnel entre 2,5 et 3 jours. Les résultats disponibles de l'ensemble des études réalisées sont compatibles avec ces données. Elles sont aussi comparables avec les épidémies de grippe saisonnière.

L'incubation moyenne a été estimée à environ 1,4 jours.

### ***Dynamique de la pandémie***

#### **Hémisphère Nord**

L'ampleur de la vague printanière, qui a touché l'Amérique du Nord puis les autres pays de l'hémisphère nord, est difficile à estimer. Les données disponibles concernent essentiellement les cas confirmés virologiquement, qui sous-estiment très largement le nombre de cas, ou sont issues des systèmes de surveillance de la grippe qui éclairent peu sur la part propre du virus A(H1N1) dans les pays touchés. Une estimation est disponible pour la ville de New York où une enquête téléphonique sur l'incidence des cas de syndromes grippaux, couplée à la surveillance virologique, a permis d'estimer le nombre de cas A(H1N1)2009 à la fin de la vague épidémique à environ 500 000, soit un taux d'attaque d'environ 6%.

#### **Hémisphère Sud**

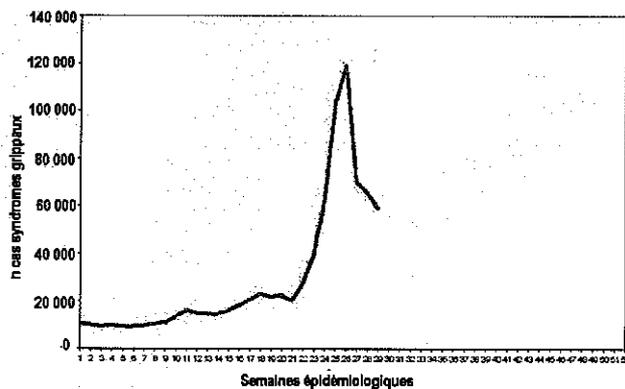
Dans l'hémisphère sud, les pays ont été touchés de manière différente : les pays de la zone tempérée ont été atteints par une vague épidémique qui a été pratiquement simultanée en Argentine, au Chili, en Australie et en Nouvelle Zélande et légèrement décalée en Afrique du Sud. Dans la zone intertropicale, Sud et Nord, les vagues épidémiques n'ont pas été synchrones : certaines sont en cours ou achevées (Bolivie, Thaïlande, Malaisie...) alors que d'autres semblent démarrer (Inde, Hong-Kong...).

Les pays les plus au sud de l'hémisphère sud ont des systèmes de surveillance pouvant être considérés comme fiables ; ils bénéficient d'un climat tempéré proche de celui de la France métropolitaine et leurs infrastructures sanitaires sont comparables aux infrastructures françaises. Dans ces pays, la progression de l'épidémie s'est fait en vague, avec une allure monomodale dans une unité géographique limitée.

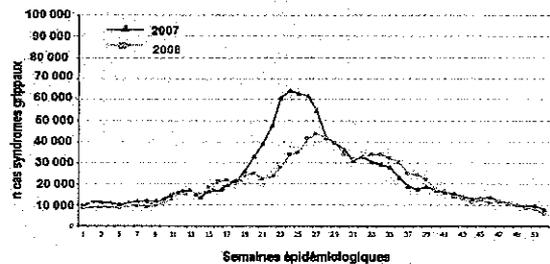
### Durée des vagues épidémiques

Cette vague épidémique s'est développée pendant la période habituelle de circulation saisonnière des virus Influenza. La durée de la vague a été d'environ 8 à 14 semaines, ce qui correspond à la durée habituelle des épidémies de grippe saisonnière. Le pic épidémique a été nettement plus étroit et 2 à 3 fois plus élevé que celui observé lors des dernières épidémies de grippe saisonnière. Les courbes sont le plus souvent symétriques ; le pic épidémique a été atteint entre 4 et 6 semaines après le début de la circulation virale étendue en population dans l'ensemble de ces pays.

**Syndromes grippaux rapportés par semaine, 2009 Argentine, 07/08/09 (Minsa).**



**Syndromes grippaux rapportés par semaine, 2007-2008 Argentine, (Minsa).**

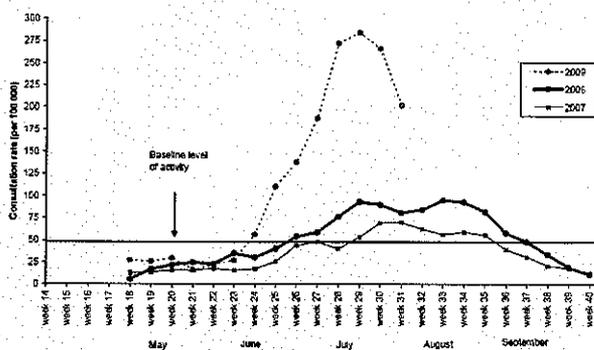


### Taux d'attaque

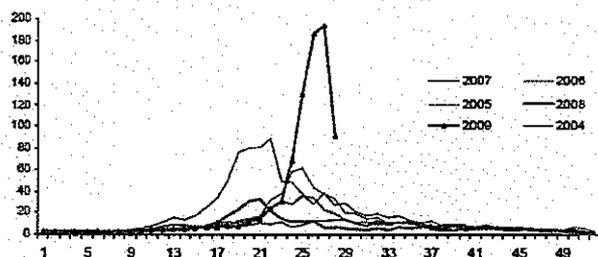
Les taux d'attaque (TA) ont été plus importants que lors des gripes saisonnières mais les données sont actuellement disponibles pour peu de pays. En prenant en compte les cas asymptomatiques (hypothèse d'environ 1/3 des cas), les autorités de Nouvelle Zélande (NZ) ont estimé le TA à environ 11% à la semaine 34 (environ aux 2/3 de la vague). Dans ce pays, le taux d'attaque de la grippe saisonnière varie habituellement entre 5% et 10%.

En fin de vague, les autorités sanitaires ont estimé le TA à environ 16 à 18% en Nouvelle Calédonie, 13 à 14% en Polynésie Française et environ 31% à Wallis et Futuna.

**Taux de consultations hebdomadaires pour syndrome grippal/100 000 en NZ, 2007- 2009**



**Taux de notification des syndromes grippaux/100 000. Chili, 2004 – 2009 (sem. 28)**



En juin et juillet, le nombre de cas a augmenté plus rapidement dans les pays de l'hémisphère sud (saison hivernale) qu'en Europe. Le Royaume-Uni semble être cependant une exception avec la présence d'une vague épidémique ayant eu son pic fin juillet mais avec un taux d'attaque beaucoup plus faible (< 1%).

## Hospitalisations

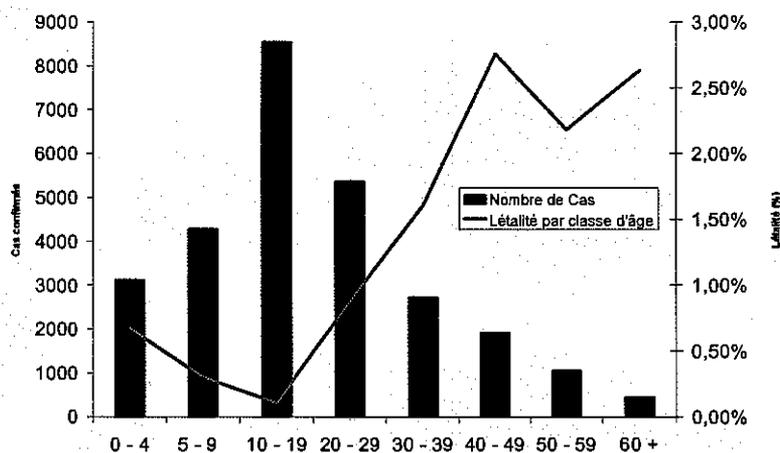
Les pourcentages de patients hospitalisés pour syndrome grippal (sur le nombre total de patients atteints de syndrome grippal) sont très variables en fonction des capacités hospitalières et des politiques d'hospitalisations. Leur estimation semble varier autour de 1% mais les données sont très variables et imprécises. Les taux d'hospitalisation (nombre d'hospitalisations pour syndrome grippal divisé par la population concernée) les plus importants se retrouvent chez les enfants de moins de 5 ans (34 / 100 000 en Australie) et notamment moins de 1 an (63 / 100 000 au Chili). Ces données doivent être interprétées avec prudence en raison de politiques d'hospitalisations différentes d'un pays à l'autre et pouvant favoriser l'hospitalisation de certains groupes dans la population.

Le pourcentage de cas hospitalisés en unité de soins intensifs et en réanimation sur le nombre total de cas hospitalisés est un meilleur indicateur de gravité. Il est fréquemment situé autour de 15% mais l'Australie, et notamment au moment du pic épidémique, a rapporté un taux d'environ 30%. Les pays ayant notifié une saturation temporaire de leurs systèmes de soins sont l'Australie et l'Argentine. Des tensions ont aussi été notées en Nouvelle Calédonie et en Polynésie Française. La déprogrammation de certaines interventions a permis de passer un cap difficile.

## Décès et létalité

Alors que les incidences (Nombre de cas/population) les plus fortes se retrouvent dans les classes d'âge de moins de 25 ans, la mortalité (Nombre de décès/population) la plus forte est retrouvée chez les adultes entre 20 et 50 ans et la létalité (Nombre de décès/nombre de cas) la plus élevée dans les classes d'âge au dessus de 40 ans.

**Nombre de cas confirmés (n = 27 503) et létalité / classe d'âge. Mexique. 21-09-09**



L'étude des décès pour lesquels des données sont disponibles montre que le délai entre l'apparition des signes et le décès chez les patients ayant été hospitalisés est en moyenne de 9,8 jours (médiane = 8 jours).

L'interprétation de la létalité, en raison des nombreux biais affectant le numérateur (nombre de décès) et le dénominateur (nombre de cas) est périlleuse. En fonction des sources (estimation des cas confirmés ou des syndromes grippaux, notification des décès ou estimation de l'excès de mortalité, enquêtes, modélisations...), elle peut être estimée entre 1/1 000 et 1/10 000.

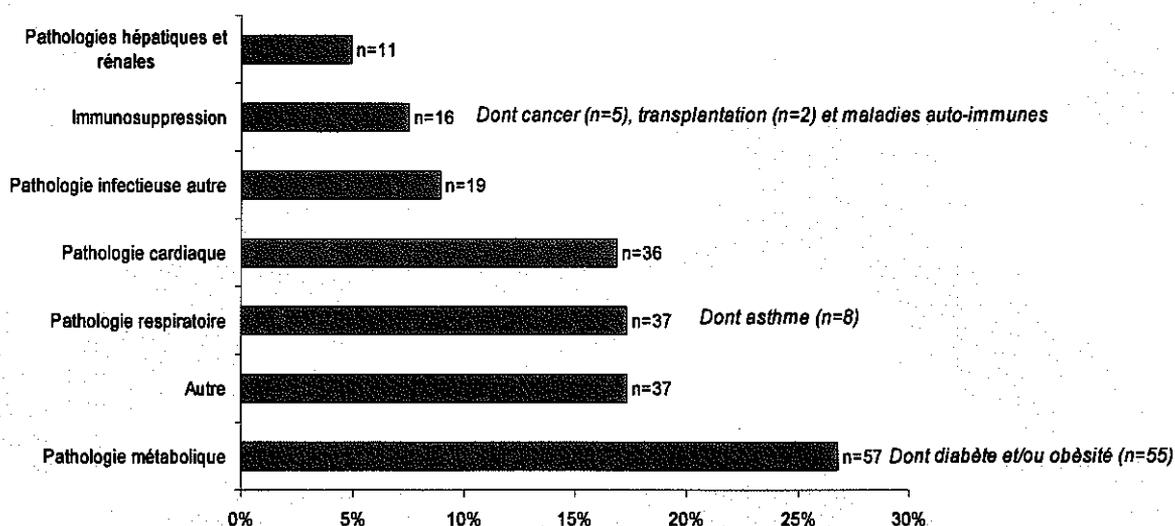
## Facteurs de risque

Les facteurs de risque sont désormais présentés dans les données agrégées de nombreux pays. On retrouve les groupes à risque identifiés lors des épidémies de grippe saisonnière et des précédentes pandémies. Les facteurs de risque de gravité (nécessitant une hospitalisation, voire un passage en USI) et les facteurs de risque de mortalité sont similaires. Ces facteurs de risque sont retrouvés chez environ 60% des personnes décédées.

La grossesse est un facteur de risque de formes graves et de décès : le pourcentage de femmes enceintes parmi les patients décédés varie d'environ 4 à 13% en fonction des informations disponibles. L'obésité apparaît comme un nouveau facteur de risque. L'origine ethnique (populations autochtones amérindiennes et océaniques) est un facteur mis en avant par plusieurs autorités sanitaires : l'incidence de l'infection A(H1N1)2009 semble plus élevée au sein des populations « autochtones » au Canada, en Nouvelle Zélande, en Australie et dans les territoires français du Pacifique. Certaines de ces populations apparaissent plus à risque de formes sévères et de décès que les populations européennes. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer cette surreprésentation : fréquence élevée de facteurs de risque et notamment obésité et diabète, accès aux soins, facteurs génétiques...

Les comorbidités représentant des facteurs de risque sont essentiellement des pathologies métaboliques, respiratoires et cardiaques. Les résultats de l'étude de 193 décès rapportés par plusieurs pays et dont les données étaient disponibles sont illustrés dans la figure suivante.

### Pathologies associées aux décès A(H1N1), Monde, 16/07/09 (213 pathologies, 193 décédés)

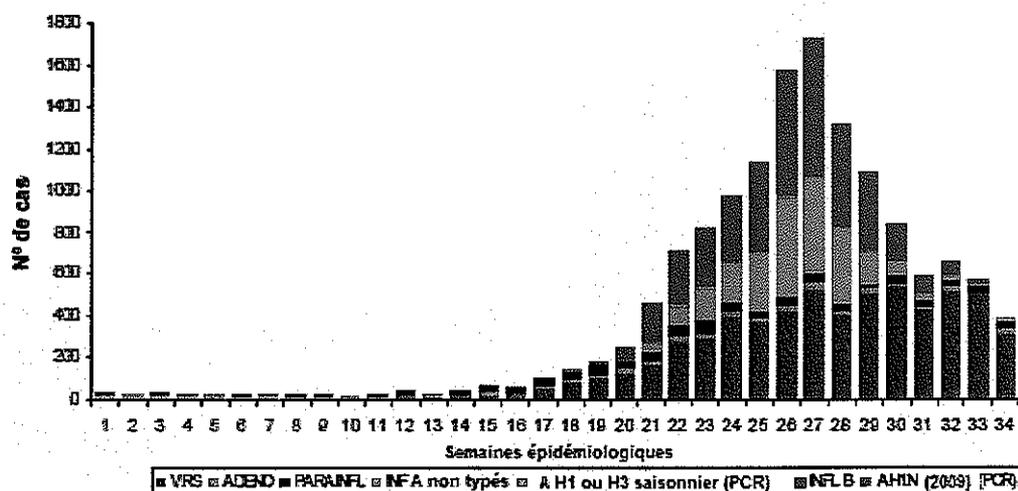


## Surveillance virologique

Les études virologiques n'ont pas détecté de signes de mutation vers une forme plus virulente ou plus mortelle. Au 10/09/09, 16 cas présentant une souche résistante à l'Oseltamivir ont été rapportés dans le monde dont un cas est décédé.

Dans l'hémisphère sud, la vague épidémique A(H1N1)2009, qui s'est produite pendant la période habituelle de grippe saisonnière, a été accompagnée par une co-circulation des virus influenza et des virus à tropisme respiratoire. La proportion du virus A(H1N1)2009 était maximale au moment du pic épidémique (60 à 80 % des virus circulants chez les patients de plus de 5 ans).

**Distribution hebdomadaire des virus respiratoires. Surveillance virologique. Chili. Semaine 1 à 3/ 2009**



**Données de l'île de La Réunion**

Source : InVS-Cire La Réunion

A la Réunion l'épidémie de nouvelle grippe a débuté en semaine 31 et atteint son pic en semaine 35. Depuis l'épidémie est en régression. Le nombre de personnes atteintes de grippe clinique ayant consulté un médecin a été estimé lors de la semaine du pic de l'épidémie à environ 27 500 cas de grippe dont 17 800 auraient obtenu un résultat positif au nouveau virus A(H1N1) s'ils avaient été testés. Le taux d'attaque des grippe A(H1N1) lors de la semaine du pic est de 2,22% (cas ayant consulté un médecin et confirmés biologiquement).

La classe d'âge la plus touchée est celle des 14 à 49 ans (environ 50% des cas) suivie de celle des 2 à 14 ans. Les plus de 50 sont peu touchés (moins de 10% de l'ensemble des cas).

Le virus A(H1N1)2009 est prédominant avec à ce jour un taux de positivité pour les prélèvements réalisés depuis le début de l'épidémie de 35%.

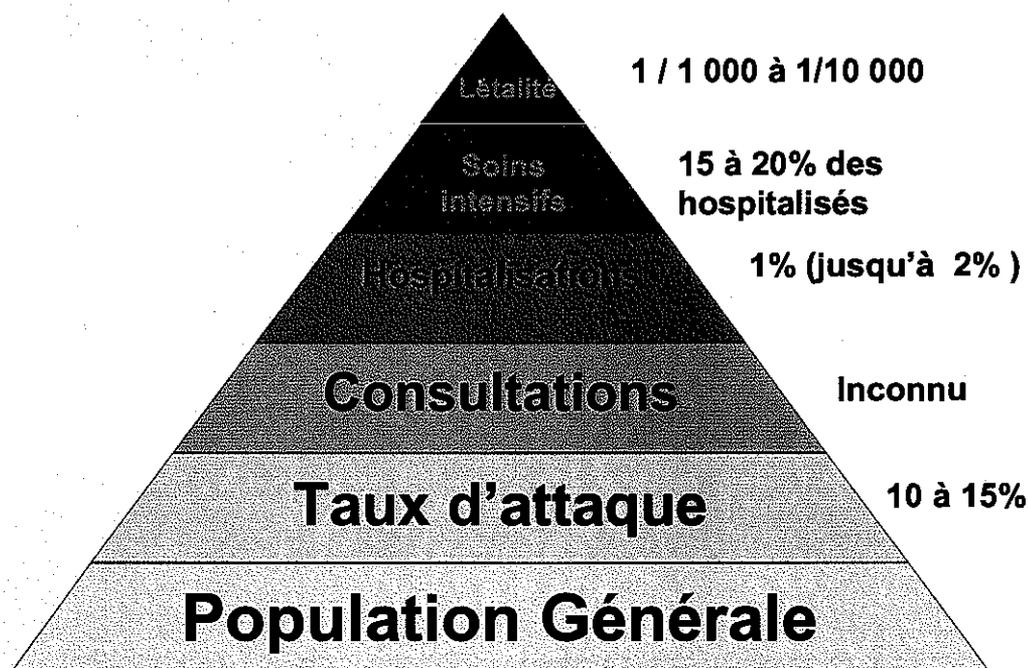
En extrapolant la courbe épidémique actuelle, la CIRE-InVS de la Réunion a estimé que lors de cette première vague pandémique à La Réunion, environ 162 500 personnes auront développé un syndrome grippal et consulté un médecin (taux d'attaque cumulé de 20.3%) dont 71 150 causés par la nouvelle grippe H1N1 (taux d'attaque cumulé de 8,9%). L'extrapolation pour les formes graves (hospitalisées en réanimation) liées au virus A(H1N1)2009 est de 27 cas (3.8 pour 10 000 cas) et de 13 (1,8 pour 10 000 cas) pour le nombre de décès.

**Hypothèses**

Les interprétations liées à la lecture et l'analyse des premières vagues épidémiques liées au virus A (H1N1) 2009 doivent rester prudentes. Elles ne permettent pas de prédictions sur les caractéristiques, l'amplitude, la durée et le nombre de vagues susceptibles de survenir en France et en Europe. Elles permettent néanmoins la formulation d'hypothèses simples.

Les taux d'attaque des vagues épidémiques semblent plus faibles quand elles surviennent en dehors des périodes saisonnières de circulation des virus influenzae et plus importantes

en période de circulation habituelle. Quand la vague survient en période de circulation saisonnière, le taux d'attaque semble compris entre 10 et 15 % avec prépondérance du virus A(H1N1) 2009. Le nombre de patients hospitalisés se situerait aux environs de 1%, pouvant atteindre 2% (en fonction de la dynamique de l'épidémie et des politiques d'hospitalisation). Parmi les patients hospitalisés, environ 15% pourraient être admis en unités de soins intensifs ou en réanimation. La létalité totale pourrait être d'environ 1/1 000 cas et l'excès de mortalité de 1/10 000.



## **2- Estimation des caractéristiques de la vague pandémique due au virus A (H1N1) 2009 et de l'épidémie saisonnière susceptibles de survenir dans l'hémisphère nord notamment en Europe et en France**

Au vu des nouvelles données épidémiologiques concernant le virus A (H1N1)2009, l'InVS a effectué des simulations concernant le nombre de cas attendus de grippe A(H1N1) dans les prochains mois, ainsi que celui attendu pour la grippe saisonnière.

### **1. Méthode**

Le travail effectué dans le cadre de l'Avis de l'InVS n° 10 du 13 août 2009 a été actualisé sur la base des nouvelles données disponibles concernant les caractéristiques épidémiologiques de l'épidémie A(H1N1)2009.

Plusieurs taux d'attaque clinique (proportion de malades dans la population) ont été pris en considération : 10%, 20% et 30%.

Deux scénarios basés sur une hypothèse basse et haute pour la sévérité de la grippe A (H1N1) 2009, ont été testés:

- un scénario optimiste reprenant les valeurs de létalité, taux d'hospitalisations ou d'admission en réanimation rapportées dans la littérature et sur les sites gouvernementaux présentés dans la partie 1
- un scénario pessimiste utilisant des valeurs plus élevées pour ces paramètres (cf tableau 1)

Les mêmes distributions des cas, hospitalisations et décès par classe d'âge ont été utilisées pour tous les scénarios. En l'absence de données pour certains paramètres, les valeurs considérées les plus probables ont été retenues.

A défaut de données sur les complications, définies comme la nécessité d'un recours aux antibiotiques qu'il y ait ou non une hospitalisation, l'hypothèse de 15% retenue par les Britanniques a été reprise<sup>2</sup>. Cette proportion a été majorée à 20% dans le scénario pessimiste (cf. tableau 1).

Comme dans l'avis InVS n°10, la durée de 10 semaines des vagues a été retenue, tout comme le pic survenant à la 5<sup>ème</sup> semaine, ce qui est cohérent avec les données internationales disponibles présentées au point 1. Il a été envisagé une vague unique et également 2 vagues consécutives, dont la première représenterait un tiers des cas.

Concernant la grippe saisonnière, un taux d'attaque de 5% a été retenu, ce qui correspond à l'incidence la plus élevée estimée par le réseau Sentinelles sur les 10 dernières années (observée lors de la saison 1999-2000). La distribution par âge, ainsi que la létalité ont été ajustées pour se rapprocher des données les plus récentes du réseau Sentinelles et du CépiDC.

Pour chaque scénario, le nombre total de cas, d'admissions à l'hôpital et en réanimation et de décès a été estimé.

Les durées des séjours hospitaliers et en service de réanimation des patients grippés (code J10 et J11 en CIM10) observées en 2007 en France à travers le PMSI sont très comparables à celles observées pour les sujets actuellement hospitalisés pour une grippe A(H1N1) 2009. Des durées respectives de 5 et 15 jours ont été retenues tant pour la grippe pandémique que saisonnière pour les séjours hospitaliers et en réanimation.

Tableau 1 : paramètres utilisés pour la grippe saisonnière et pandémique en fonction des scénarios

	Grippe pandémique		Grippe saisonnière
	Scénario optimiste	Scénario pessimiste	
Proportion de complications	15%	20%	15%
Proportion d'hospitalisés	1%	2%	0,3%
Proportion d'hospitalisés admis en réanimation	15%	25%	5%
Létalité	0,1%	0,5%	0,1%

Tableau 2 : distribution par âge des événements de santé utilisés pour la grippe pandémique

	Cas	Hospitalisation	Décès
0-4 ans	10%	15%	5%
5-15 ans	30%	15%	15%
16-64	55%	60%	65%
65 ans et +	5%	10%	15%

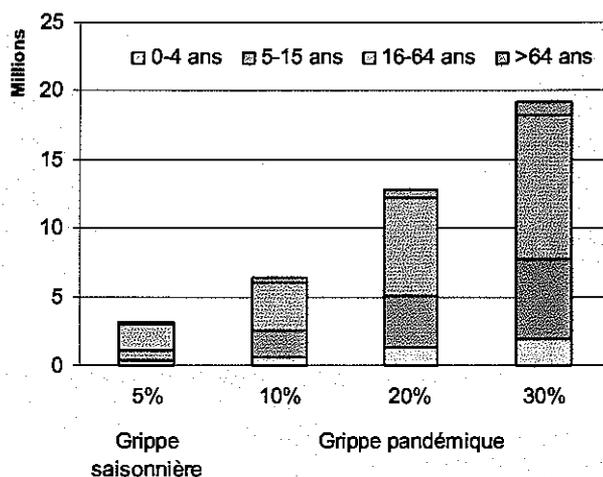
Tableau 3 : distribution par âge des événements de santé utilisés pour la grippe saisonnière

	Cas	Hospitalisation	Décès
0-4 ans	10%	20%	1%
5-15 ans	25%	5%	1%
16-64	60%	25%	8%
65 ans et +	5%	50%	90%

## 2. Résultats

Pour la grippe pandémique, en fonction du taux d'attaque, le nombre de cas attendus varie entre 6,4 et 19,2 millions, soit 2 à 6 fois plus qu'en période interpandémique.

Figure 1 : Distribution des cas par groupe d'âge selon les taux d'attaque de la grippe



Le nombre de complications s'échelonne, selon le taux d'attaque et le scénario, entre 960 000 et 3,8 millions, soit 2 à 8 fois plus que le nombre estimé pour la grippe saisonnière.

Pour les hospitalisations, le nombre varie de 64 000 à 384 000 : le ratio avec la grippe saisonnière varie alors de 7 à 40. Les nombres de journées d'hospitalisation varient entre 320 000 et 1 920 000 avec le même facteur multiplicatif par rapport à la grippe saisonnière.

Pour les admissions en réanimation qui varient entre 9600 et 96 000, ce ratio est encore plus élevé puisque 20 à 200 fois plus sont attendus en comparaison avec la grippe saisonnière. Les nombres de journées en réanimation sont à multiplier par les mêmes facteurs.

Enfin, le nombre de décès varie entre 6400 et 96 000, soit 2 à 30 fois plus que pour la grippe saisonnière.

Tableau 4 : Nombre d'événements de santé pour la grippe pandémique et saisonnière

	Grippe saisonnière	Grippe pandémique					
		Scénario optimiste			Scénario pessimiste		
Taux d'attaque	5%	10%	20%	30%	10%	20%	30%
Cas	3 200 000	6 400 000	12 800 000	19 200 000	6 400 000	12 800 000	19 200 000
Complications	480 000	960 000	1 920 000	2 880 000	1 280 000	2 560 000	3 840 000
Hospitalisations	9 600	64 000	128 000	192 000	128 000	256 000	384 000
dont en réanimation	480	9 600	19 200	28 800	32 000	64 000	96 000
Journées d'hospitalisation	48 000	320 000	640 000	960 000	640 000	1 280 000	1 920 000
dont en réanimation	7 200	144 000	288 000	432 000	480 000	960 000	1 440 000
Décès	3 200	6 400	12 800	19 200	32 000	64 000	96 000

La distribution par âge des cas, hospitalisations et décès figure dans le tableau 5.

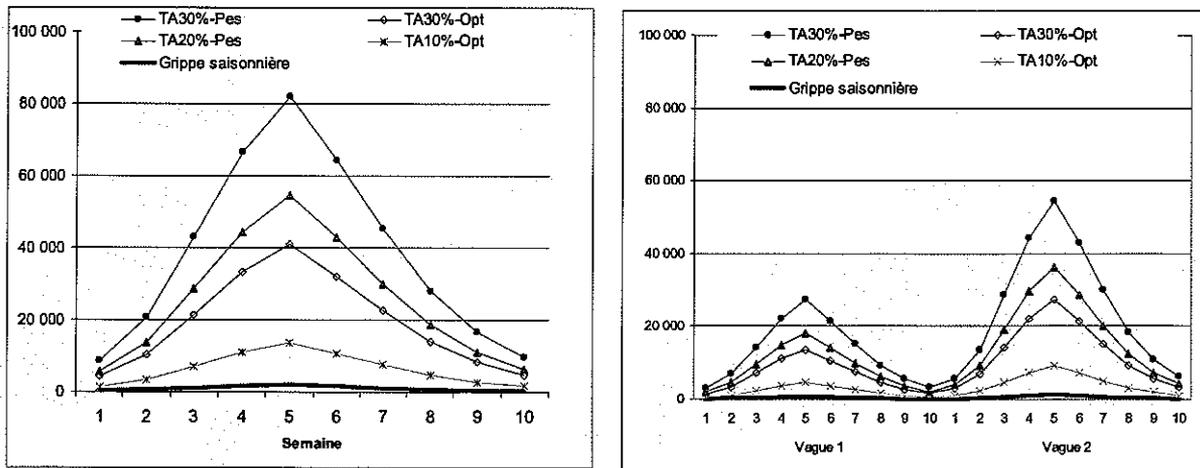
Tableau 5 : distribution par groupe des cas, hospitalisations et décès attendus pour la grippe saisonnière et pandémique selon le taux d'attaque et le scénario

		Cas				
		0-4 ans	5-15 ans	16-64 ans	>64 ans	Total
Grippe saisonnière	5%	320 000	800 000	1 920 000	160 000	3 200 000
	10%	640 000	1 920 000	3 520 000	320 000	6 400 000
Grippe pandémique	20%	1 280 000	3 840 000	7 040 000	640 000	12 800 000
	30%	1 920 000	5 760 000	10 560 000	960 000	19 200 000
		Hospitalisation				
		0-4 ans	5-15 ans	16-64	>64 ans	Total
Grippe saisonnière	5%	1 920	480	2 400	4 800	9 600
	10%	9 600	9 600	38 400	6 400	64 000
Grippe pandémique <i>Scénario optimiste</i>	20%	19 200	19 200	76 800	12 800	128 000
	30%	28 800	28 800	115 200	19 200	192 000
Grippe pandémique <i>Scénario pessimiste</i>	10%	19 200	19 200	76 800	12 800	128 000
	20%	38 400	38 400	153 600	25 600	256 000
	30%	57 600	57 600	230 400	38 400	384 000
		Décès				
		0-4 ans	5-15 ans	16-64	>64 ans	Total
Grippe saisonnière	5%	32	32	256	2 880	3 200
	10%	320	960	4 160	960	6 400
Grippe pandémique <i>Scénario optimiste</i>	20%	640	1 920	8 320	1 920	12 800
	30%	960	2 880	12 480	2 880	19 200
Grippe pandémique <i>Scénario pessimiste</i>	10%	1 600	4 800	20 800	4 800	32 000
	20%	3 200	9 600	41 600	9 600	64 000
	30%	4 800	14 400	62 400	14 400	96 000

Ces événements de santé surviennent, selon les hypothèses retenues, sur une vague unique ou sur 2 vagues, chaque vague s'étalant sur 10 semaines.

Pour une épidémie comportant plusieurs vagues, les estimations pour chaque vague peuvent être facilement obtenues en fonction des hypothèses faites sur la contribution de chacune d'elles. Pour un taux global cumulatif de 30 %, les estimations pour chacune des 2 vagues, sous l'hypothèse d'une contribution de 1/3 et 2/3 pour la première et la seconde, sont données dans les colonnes correspondant respectivement à des taux d'attaque 10 et 20 % .

Figure 2 : Distribution hebdomadaire du nombre d'hospitalisations pour la grippe saisonnière et pandémique selon le scénario (Optimiste (Opt) ou pessimiste (Pes)), le taux d'attaque (TA) et nombre de vague



### 3. Comparaison avec les pandémies passées<sup>3-7</sup>

Une revue de la littérature a été effectuée à la recherche de données tant en France qu'à l'international.

Il n'existe très peu de données utilisables sur la France dans le cadre du présent travail.

Les pandémies les plus documentées sont celles du 20<sup>ème</sup> siècle.

L'origine des pandémies varie avec un virus purement aviaire en 1918 et un virus recombinant en 1957 et 1968.

Le taux d'attaque de ces trois pandémies semble varier autour de 25% à un niveau national avec des valeurs beaucoup plus faibles ou plus élevées rapportées dans certaines villes.

Les pandémies se sont distribuées en une ou plusieurs vagues selon le pays et le virus, sans qu'il soit réellement possible de dégager des règles de survenue du nombre de vagues.

L'impact sanitaire est essentiellement mesuré par la mortalité. La pandémie la plus grave est celle de 1918. Le nombre de morts estimé dans le monde varie selon les publications de 21 à 100 millions. Des différences auraient été observées entre pays européens avec un excès de mortalité plus élevé dans le sud que dans le nord de l'Europe. En Europe, la pandémie de 1918 aurait tué 1% de sa population (2.6 millions de décès). Les courbes de mortalité sont classiquement en « U » pour les pandémies de 1957 et 1968 avec un excès de mortalité aux 2 âges extrêmes de la vie. Par contre, en 1918, la courbe est dite en « W » avec également un excès de mortalité rapporté chez les 20-40 ans. Les excès de mortalité aux USA ont été de 529/100 000 en 1918, 39/100 000 en 1957 et 8/100 000 en 1968. La grossesse a été identifiée dans les pandémies de 1918 et 1957 comme facteur de risque de décès. Les causes de décès les plus souvent mentionnées sont les pneumonies par surinfection mais aussi des pneumonies virales d'évolution très rapide, notamment chez les sujets jeunes.

La pertinence de l'analyse des pandémies passées pour estimer les caractéristiques de l'épidémie A(H1N1)2009 est limitée par la singularité de chacune d'elles, les différences importantes dans l'accès aux techniques de réanimation et la modification importante de la prévalence de certains facteurs de risque (par exemple patients immunodéprimés, obésité).

### 4. Discussion

#### Vague

La notion de deux vagues est issue de l'observation de certaines pandémies passées qui se sont manifestées sous la forme de 2 à 3 vagues. Il n'est cependant pas possible à partir de ces quelques observations de définir des règles concernant le nombre et l'intervalle entre les différentes vagues.

Le maintien actuel de la circulation du virus dans la population et la réouverture récente des écoles constituent des facteurs propices à la survenue d'une première vague. L'arrivée de l'hiver et de conditions plus propices à la propagation des virus grippaux pourrait favoriser alors la survenue d'une seconde vague.

Il n'est donc pas possible de déterminer si la vague sera unique ou pas, et, en cas de vagues multiples, leur durée et quelles en seront les dates de survenue. Il n'est pas non plus

possible de savoir si les virus saisonniers pandémiques circuleront de façon concomitante ou s'ils disparaîtront totalement. Dans l'hypothèse d'une co-circulation, la pandémie pourrait survenir de façon concomitante ou décalée par rapport à l'épidémie saisonnière. Dans ce dernier cas, la période d'activité grippale pourrait en être d'autant prolongée. Si les deux épidémies sont concomitantes, les virus grippaux saisonniers ne devraient représenter qu'une faible part de l'activité grippale et leur circulation aura vraisemblablement peu d'impact sur le poids global de la grippe.

### **Estimations des caractéristiques de l'épidémie**

Les analyses des données épidémiologiques concernant la grippe à virus A(H1N1) 2009 sont difficiles car elles proviennent de pays différents avec des structures de santé et des systèmes de surveillance qui rendent malaisée leur comparaison. Les paramètres retenus pour réaliser les estimations des caractéristiques de l'épidémie représentent les valeurs le plus souvent retrouvées ou considérées comme les plus vraisemblables. Pour les paramètres mesurant la sévérité de la grippe A(H1N1) 2009, les valeurs basses retenues (15% de complications, 1% d'hospitalisation, 15% d'hospitalisés admis en réanimation, 0.1% de létalité) sont celles qui semblent le mieux décrire la situation actuelle. Cependant, des valeurs hautes ont été également considérées pour prendre en compte la possibilité d'une augmentation de la gravité de la maladie avec le temps, comme observé lors de pandémies passées. Quand elles sont issues de données observées, les valeurs des paramètres utilisées prennent en compte l'impact des mesures de contrôle appliquées dans le pays d'où elles sont issues et qui se rapproche de ce qui devait être observé en France.

Le nombre de sujets hospitalisés selon le groupe d'âge pourrait surestimer la part de formes sévères chez le sujet âgé et à plus forte raison chez le jeune enfant. En effet, les données concernant les taux d'hospitalisations observés dans ces tranches d'âge reflètent également une propension plus grande à hospitaliser par précaution, à symptomatologie équivalente, les populations aux âges extrêmes de la vie.

Quel que soit le scénario retenu, le nombre de cas attendus dépassera largement celui des dernières épidémies saisonnières. Même si la proportion d'hospitalisations et la létalité restaient faibles, comme actuellement, le nombre d'hospitalisations et de décès seront au minimum à multiplier respectivement par 7 et 2. Le nombre de cas admis en réanimation, le nombre de journées d'hospitalisation et de réanimation sont les paramètres les plus impactés par la pandémie puisqu'ils sont à multiplier au minimum par 20.

En l'absence de modification du virus entraînant une gravité plus importante de la grippe A(H1N1) 2009, les estimations fournies pour le scénario « optimiste » paraissent pouvoir être privilégiées. Le recul international aujourd'hui disponible ne permet pas d'estimer le nombre des vagues suivantes et la distribution des cas entre les vagues. Cependant, un scénario qui apparaît aujourd'hui vraisemblable, au vu de l'expérience des pays déjà touchés, serait celui d'une première vague qui, si elle survenait avant l'hiver, pourrait engendrer un taux d'attaque clinique de l'ordre de 10 à 15 %. Cette première vague pourrait être suivie d'une ou 2 autres vagues sachant que les données des pandémies passées plaident en faveur d'un taux d'attaque cumulatif d'environ 25 à 30 %. Selon cette hypothèse, lors de la première vague, le nombre de cas et de décès serait 2 à 3 fois ceux observés lors d'une grippe saisonnière importante, le nombre d'hospitalisations serait multiplié par 7 à 10 et celui des cas admis en réanimation multiplié par 20 à 30. La deuxième ou les 2 vagues ultérieures engendreraient à nouveau 3 fois plus de cas et de décès, 10 fois plus d'hospitalisation et 30 fois plus d'admissions en réanimation. Il n'est pas possible à ce stade de prédire si la grippe saisonnière sera concomitante des vagues pandémiques, auquel cas son impact sera relativement mineure comparativement à celui de la pandémie. Dans l'hypothèse où la grippe saisonnière serait décalée, elle est susceptible de prolonger la période d'activité grippale.

Les estimations produites ne sont pas une prédiction de l'évolution de la pandémie. Elles sont le reflet des multiples scénarios envisageables et des hypothèses considérées. Elles devront en conséquence être revues en fonction des connaissances nouvellement acquises sur le virus A(H1N1) 2009. Leur principal intérêt est de servir d'outil de planification.

### **3- Données concernant le poids en France des maladie de système et des états d'immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin contenant un adjuvant**

L'avis du Haut Conseil de la Santé publique mentionne parmi les états d'immunodépression associés à une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin contenant un adjuvant les transplantations allogéniques d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques et les maladies auto-immunes sévères touchant les organes centraux. Il ne propose pas, en particulier pour cette dernière catégorie, de liste de maladies.

Les chiffres sur les porteurs de greffon sont fournis par l'Agence de la biomédecine. Le nombre de personnes concernées, hors greffe de cellules souches hématopoïétiques, est estimé à environ 42 130 (cf tableau). Le nombre de personnes vivantes, qui, au cours de leur vie, ont reçu une greffe de moelle n'est pas disponible. A titre indicatif, en 2007, 783 greffes de cellules souches hématopoïétiques ont été pratiquées.

En ce qui concerne les autres pathologies mentionnées par le HCSP, le seul moyen d'estimer rapidement leur prévalence est de dénombrer le nombre de personnes en Affection Longue Durée (ALD) correspondante. Après interrogation du Pr. Brigitte Autran, immunologiste membre du Comité technique des vaccinations (CTV), qui elle-même a sollicité d'autres confrères, nous avons sélectionné :

- ALD 21 : périartérite noueuse, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie généralisée évolutive
- ALD 24 : rectocolite ulcéro-hémorragique, maladie de Crohn
- ALD 25 : sclérose en plaques.

L'InVS ne dispose pas du nombre total de personnes en ALD en 2008 pour le RSI et la MSA. Nous avons extrapolé les données du régime général de 2008 en multipliant les chiffres de la Cnamts par le facteur multiplicatif observé les années 2005 et 2006, années pour lesquelles l'InVS dispose des données pour les ALD 22 et 25 pour les trois régimes. Ce facteur n'étant pas le même pour les deux ALD (ALD 22 = 1,18 et ALD 25 = 1,10), une fourchette basse et haute des estimations ont été retenues. Elles sont respectivement de 240 000 et 257 500 (cf tableau).

De l'avis du Pr. Autran, les patients en ALD 22 (polyarthrite rhumatoïde évolutive grave) et l'ALD 27 (spondylarthrite ankylosante) ne relèvent pas de la vaccination antigrippale sans adjuvant. Nous fournissons cependant les estimations correspondantes, au cas où cette position serait revue par le CTV.

Au total, ce sont entre environ 280 000 et 300 000 personnes au minimum qui relèveraient d'une vaccination antigrippale A(H1N1)v sans adjuvant au titre « d'une maladie de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin contenant un adjuvant » selon les données de l'agence de la biomédecine et la base des ALD de l'Assurance maladie. A cette estimation, il convient d'ajouter les bénéficiaires d'une greffe de moelle, population pour laquelle nous n'avons pas, à ce jour, identifié de source de données.

**Nombre de personnes porteuses d'un greffon en 2008** (données de l'agence de la biomédecine)

Nombre estimé de malades vivants avec greffon fonctionnel au 31 décembre 2008

Greffe Cardiaque	3 832
Greffe Cardio-pulmonaire	186
Greffe Pulmonaire	830
Greffe Hépatique	9 110
Greffe Rénale	27 478
Greffe Pancréatique	648
Greffe Intestinale	ND
<b>Total</b>	<b>42 129</b>

**Estimation du nombre de personnes en ALD 21, 24 et 25 en 2008, pour la CnamTs, le RSI et la MSA selon le facteur multiplicatif**

Intitulé de l'ALD	Facteur multiplicatif 1,10	Facteur multiplicatif 1,18
ALD 21 : périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive	55 913	59 979
ALD 24 : recto-colite ulcéro-hémorragique et maladie de Crohn	116 970	125 476
ALD 25 : sclérose en plaques	67 170	72 055
<b>Total</b>	<b>240 053</b>	<b>257 510</b>

*Pour information*

Estimation du nombre en ALD 22 en 2008 (polyarthrite rhumatoïde évolutive grave) : **179 094 à 192 119**

Estimation du nombre de personnes en l'ALD 27 en 2008 (spondylarthrite ankylosante) : **69 125 à 74 152**.

Références

- 1- Pour plus de détails et consulter l'ensemble des références, voir la rubrique « situation internationale » dans le dossier grippe H1N1 du site de l'InVS.  
[http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe\\_dossier/default.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_dossier/default.htm)
- 2- Swine Flu. UK Planning Assumptions. Cabinet Office. Department of Health. Issued 3 September 2009.  
[http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_080734](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_080734)
- 3- The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza, J S Nguyen-Van-Tam, A W Hampson, *Adventis Pasteur MSD*, 1762-1768, *Vaccine* 21 (2003) 1762-1768
- 4- Mortality burden of the 1918-1919 influenza pandemic in Europe, S Ansart, C Pelat, P-Y Boelle, F Carrat, A Flahaut, A-J Valleron *INSERM U707*,

## Annexe 3

**Avis du Committee for medicinal products for human (CHMP) et résumé des caractéristiques des produits**

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/focetria/spc/emea-spc-h385fr.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/D-H1N1%20single%20PDFs/SPC/emea-spc-h832pu17fr.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celvapan/62290809en.pdf>

**Vaccins contre la grippe A(H1N1)2009 ayant obtenu une AMM ou un avis favorable du Committee for Medicinal Products for human Use (CHMP)**

	Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)				Schéma de vaccination		Point de développement
	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant			
<b>FOCETRIA Novartis Vaccines</b>	antigènes de surface cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	7.5 microgrammes pour 0,5 ml	MF59C.1	Adultes 18-60 ans	2 doses de 0,5 ml – J0-J21	AMM 29 septembre 2009
					Enfants/adolescents de 6 mois à 17 ans	2 doses de 0,5 ml – J0-J21	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	
<b>PANDEMRIXGSK</b>	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03	Adultes 18-60 ans	De préférence 2 doses de 0,5 ml – J0-J21 Possibilité une dose unique	AMM 29 septembre 2009
					Adultes de plus de 60 ans	2 doses de 0,5 ml – J0-J21	
					Enfants/adolescents de 10 à 17 ans	De préférence 2 doses de 0,5 ml – J0-J21 Possibilité une dose unique	
					Enfants de 3 à 9 ans	2 doses de 0,25 ml – J0-J21 (moitié dose adultes)	
					Enfants de 6 mois à 3 ans	2 doses de 0,25 ml – J0-J21 (moitié dose adultes)	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	

<b>CELVAPAN Baxter</b>	virion entier cultivé sur cellules Vero	A/california/7/2009	7.5 microgrammes pour 0,5 ml	Sans	Adultes 18-60 ans	2 doses de 0,5 ml – J0-J21	Avis favorable du CHMP 1 octobre 2009
					Enfants/adolescents de 6 mois à 17 ans	2 doses de 0,5 ml – J0-J21	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	

### Etat des lieux du développement des vaccins dirigés contre le virus grippal A(H1N1) en septembre 2009

	Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)			
	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant
<b>HUMENZA Sanofi Pasteur</b>	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	ASF03
<b>PANENZA Sanofi Pasteur</b>	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	15 microgrammes pour 0,5 ml	Sans
<b>Q-Pan H1N1 GSK</b>	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03
<b>CELTURA</b>	virion entier cultivé sur cellules			MF59C.1

## Annexe 4

### Populations estimées à risque de complications lors d'infection par le virus grippal pandémique A(H1N1)v

- Nourrissons de moins de 2 ans, en particulier ceux atteints d'une des pathologies suivantes <sup>13</sup>:
  - dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes ; bronchodilatateurs ; diurétiques),
  - cardiopathie cyanosante ou hémodynamiquement significative,
  - prématurés d'âge gestationnel < 32 SA,
  - mucoviscidose,
  - malformation des voies aériennes supérieures, des voies aériennes inférieures, malformation pulmonaire ou de la cage thoracique,
  - pathologie pulmonaire interstitielle chronique,
  - pathologie neuromusculaire,
  - anomalies acquises ou congénitales de l'immunité ;
- Enfants et adolescents (jusqu'à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique ;
- Femmes enceintes, en particulier à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse ;
- Personnes, y compris femmes enceintes, atteintes d'une des pathologies suivantes :
  - affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ;
  - cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ;
  - néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ;
  - accident vasculaire cérébral invalidant, formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ;
  - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytose ;
  - maladies métaboliques à risque d'être décompensées par une infection aigue y compris diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ;
  - immunodépression y compris les transplantés, néoplasie sous-jacente et déficits immunitaires cellulaires, infection par le VIH, asplénies anatomiques ou fonctionnelles et traitement immunosuppresseur.

---

<sup>13</sup> Les facteurs de risque de grippe grave ont été définis à partir des recommandations de l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) et de celles de la Fédération française des pédiatres néonatalogues pour la prescription du Synagis®.