



**Note:** *Ce document contient des recommandations provisoires. Des adaptations sont faites, si nécessaire, sur la base de nouvelles connaissances ou lors d'un changement significatif de la situation épidémiologique.*

## Recommandations de vaccination contre la grippe pandémique (H1N1) 2009

Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations<sup>1</sup>

État : 24 novembre 2009 (version détaillée)

### L'essentiel en bref

#### Épidémiologie

En s'appuyant sur l'expérience passée, il faut tabler sur une incidence de la maladie de 15-35 % pour la grippe pandémique (H1N1) 2009. Cela devrait entraîner environ 300'000-500'000 consultations médicales et 400-2'000 hospitalisations, ainsi qu'un nombre inconnu de décès.

En chiffres absolus, les cas graves seront probablement plus rares que lors d'une vague de grippe saisonnière de forte intensité. Toutefois, contrairement à la grippe saisonnière, la majorité des hospitalisations et des décès devraient concerner des enfants, des adolescents et des adultes de moins de 65 ans, surtout ceux d'entre eux présentant des facteurs de risque.

#### Clinique

Les signes classiques d'une grippe sont le début soudain de la maladie avec frissons et fièvre montant rapidement à plus de 38° C. Ils s'accompagnent de symptômes des voies respiratoires, tels que toux sèche, maux de gorges ou difficultés de déglutition. Également fréquents sont la fatigue et/ou le mal de tête, les douleurs musculaires et articulaires, ainsi que, tout particulièrement chez les enfants, des nausées, des vomissements ou de la diarrhée. Dans la majorité des cas, la grippe pandémique (H1N1) 2009 est bénigne : les symptômes sont légers et seuls quelques-uns de ceux mentionnés ci-dessus sont présents.

Les évolutions gravissimes, exigeant soins intensifs et assistance respiratoire, sont surtout dues aux infections pulmonaires dues au virus de la grippe et à la défaillance d'un ou plusieurs organes vitaux. L'expérience provenant des pays fortement touchés par la pandémie montre que les cas graves concernent particulièrement les personnes qui présentent une pathologie préexistante et les femmes enceintes.

#### Vaccins

Des données spécifiques concernant les vaccins contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 sont encore limitées. Les études d'immunogénicité et d'innocuité sont en cours et de nouveaux résultats apparaissent en permanence. L'évaluation s'est donc principalement appuyée sur les expériences menées avec des vaccins contre la grippe saisonnière et, surtout, prépandémiques de la même famille. Les vaccins autorisés en Suisse contiennent tous un adjuvant (substance qui renforce l'immunogénicité). De cette manière, il est possible de vacciner avec une plus faible quantité d'antigène et de pouvoir mieux satisfaire le besoin élevé en vaccins. Un autre avantage des adjuvants est qu'ils peuvent également permettre une protection contre d'autres sous-types de virus de la grippe

<sup>1</sup> C. Aebi, Berne; R. Anderau, Neuchâtel; G. Bachmann, St-Gall; H. Binz, Soleure; P. Diebold, Monthey; M. Gallacchi, Melide; U. Heining, Bâle; P. Landry, Neuchâtel; A. Marty-Nussbaumer, Lucerne; L. Matter, Bâle; K. Mühlemann, Berne; J. Roffler, Genève; C.-A. Siegrist, Genève; S. Stronski Huwiler, Zurich; P. Trefny, Lucerne; B. Vaudaux, Lausanne. Secrétariat: Office fédéral de la santé publique, section Vaccinations.

apparentés. L'adjuvant contient du squalène, une substance organique naturelle contenue dans de nombreuses plantes comme les olives ou les céréales, et produite par les animaux et l'homme par la synthèse du cholestérol. Aucun des vaccins n'a fait l'objet d'études cliniques chez les femmes enceintes. Des données préliminaires des premières études sur la vaccination contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 indiquent qu'une seule dose pourrait conférer une protection suffisante, contrairement à la vaccination prépandémique H5N1.

### **1. Vaccin de GlaxoSmithKline: Pandemrix®**

Le vaccin de type fractionné Pandemrix® cultivé sur des œufs de poules contient comme antigènes par dose (0,5ml), 3,75 µg d'hémagglutinine A et la neuraminidase de la souche A(H1N1)California/7/2009. L'adjuvant AS03 est une émulsion huile/eau composée de squalène, de DL- $\alpha$ -tocophérol et de polysorbate 80 (Tween 80). L'antigène et l'adjuvant sont séparés et doivent être mélangés avant utilisation. Un flacon reconstitué contient 10 doses à 0,5 ml. Chaque dose de Pandemrix® contient également 5 µg de thiomersal comme agent conservateur. Le vaccin prépandémique H5N1 adjuvanté AS03 a déjà été administré en deux doses à quelque 10'000 personnes. Au total, 45'000 personnes ont reçu un vaccin contenant l'adjuvant AS03 dans le cadre d'études cliniques. Le vaccin Pandemrix® est autorisé dès l'âge de 6 mois en Europe et dès 18 ans en Suisse : les données concernant l'administration à des enfants sont en cours d'évaluation.

### **2. Vaccins de Novartis**

#### **a) Focetria®**

Le vaccin sous-unité Focetria® cultivé sur des œufs de poules contient par dose (0,5 ml), 7,5 µg d'hémagglutinine A, ainsi que la neuraminidase de la souche A(H1N1)California/7/2009 comme antigènes. L'adjuvant MF59 est une émulsion huile/eau composée de squalène, de trioléate de sorbitan et de polysorbate 80 (Tween 80). Le vaccin est disponible en seringues monodoses prêtes à l'emploi et ne contient pas de thiomersal. Le nombre de doses disponibles en Suisse est limité (240'000 doses). Le Focetria® se base sur le vaccin contre la grippe saisonnière Fluad®, cultivé sur des œufs de poules et contenant l'adjuvant MF59, autorisé depuis 1997 dans l'UE et depuis 2007 en Suisse pour les personnes dès 65 ans. Près de 46 millions de doses de ce vaccin ont déjà été commercialisées dans le monde. Focetria® est autorisé dans l'UE et en Suisse dès l'âge de 6 mois ; il peut aussi être utilisé durant la grossesse.

#### **b) Celtura®**

Le vaccin sous-unité cultivé sur cellules MDCK (cellules de rein de chien, Madin Darby Canine Kidney) Celtura® contient par dose (0,25 ml) 3,75µg d'hémagglutinine A et la neuraminidase de la souche A(H1N1)California/7/2009 comme antigènes. Le vaccin est disponible en seringues monodoses prêtes à l'emploi et ne contient pas de thiomersal. Le Celtura® contient le même adjuvant que le Focetria®. L'évaluation de l'antigène se base sur celle du vaccin contre la grippe saisonnière sans adjuvant l'Optaflu®, également produit sur des cellules MDCK qui est autorisé dans l'UE depuis 2007 et en Suisse depuis 2009 pour les personnes de  $\geq 18$  ans. Le Celtura® est autorisé en Allemagne dès l'âge de 6 mois et en Suisse dès l'âge de 3 ans. Pour l'administration du vaccin durant la grossesse, prière de se référer au paragraphe traitant du schéma vaccinal.

### **Immunogénicité**

De nombreuses études avec des vaccins adjuvantés, saisonniers et surtout prépandémiques ont montré que, pour tous les groupes d'âge, une immunogénicité nettement meilleure pouvait être atteinte par des vaccins adjuvantés que par des vaccins non adjuvantés comparables. Les vaccins avec adjuvant requièrent une plus petite quantité d'antigène et génèrent, contrairement aux vaccins sans adjuvant, une bonne réponse immunitaire également contre des virus de la grippe hétérologues.

Les premiers résultats avec le Pandemrix® contenant 3,75 µg d'hémagglutinine montrent un taux de séroprotection de 100% et un taux de séroconversion de 97% 21 jours après l'administration d'une 1<sup>ère</sup> dose à des personnes âgées de 18 à 60 ans (n = 61).

Chez des personnes âgées de 18 à 60 ans (n = 132), les premiers résultats avec le Focetria® montraient un taux de séroprotection de 96% et un taux de séroconversion de 88% avec un test d'inhibition de l'hémagglutinine, 21 jours après l'administration d'une dose. Chez les plus de 60 ans (n = 122), les valeurs correspondantes se montaient à 72% et 43%.

### **Effets indésirables de la vaccination (EIV)**

La sécurité des vaccins adjuvantés contre la grippe saisonnière et prépandémiques a été examinée dans des études cliniques regroupant plus de 30'000 personnes. Comparé à une vaccination sans adjuvant, ces études ont montré une fréquence accrue de réactions inflammatoires locales et systémiques après une vaccination avec adjuvant. Ont essentiellement été observées des réactions locales (douleurs etc.), fatigue, myalgies, céphalées, arthralgies, sudation, frissons ou fièvre. Les EIV de grade 3, qui empêchent une activité normale, ont été rares dans l'ensemble, quoique nettement plus fréquents après une vaccination adjuvantée. Des EIV graves, des réactions allergiques ou des troubles neurologiques, comme un syndrome de Guillain-Barré, étaient très rares.

A ce jour, plus de 30 millions de doses de vaccins adjuvantés ont été distribuées par les producteurs dans le cadre de la pandémie de grippe. Selon une estimation grossière, plus de 6 millions de doses ont déjà été administrées, dont plusieurs centaines de milliers chez les enfants et les femmes enceintes. Les effets indésirables annoncés à ce jour dans le cadre de la surveillance post-marketing confirment le tableau observé lors des études cliniques et le profil d'effets indésirables constaté avec les vaccins contre la grippe saisonnière. Des précisions concernant les réactions allergiques se trouvent dans le paragraphe « précautions d'emploi ».

### **Recommandations de vaccination**

Le but de ces recommandations de vaccination est de prévenir les complications de la grippe pandémique (H1N1) 2009 chez les personnes particulièrement à risque d'en développer, et de réduire la morbidité et la mortalité.

Les conditions d'une vaccination générale rapide de toute la population ne sont pas réunies à l'heure actuelle. La Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) analysent régulièrement les données concernant la grippe pandémique (H1N1) 2009 et ses vaccins, afin d'adapter leurs recommandations, si nécessaire.

Sur la base des données disponibles, la CFV et l'OFSP recommandent que priorité soit donnée à la vaccination des personnes à risque accru de complications ou pouvant transmettre le virus à des personnes à risque accru de complications. A mesure que le vaccin devient disponible en quantités suffisantes, toutes les personnes souhaitant se protéger et protéger leur entourage contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 et ses complications peuvent se faire vacciner (vaccination complémentaire).

#### **A. La vaccination des groupes à risque accru de complications ou susceptibles de transmettre le virus à des personnes à risque accru de complications représente une priorité :**

1. les professionnels de santé (en contact avec des patients) et ceux en charge de nourrissons de moins de 6 mois;
2. les femmes enceintes (de préférence dès le 2<sup>e</sup> trimestre) et les accouchées (4 premières semaines après l'accouchement);
3. les personnes de 6 mois à 64 ans avec maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (notamment asthme, malformations cardiaques congénitales, insuffisance cardiaque, mucoviscidose), troubles métaboliques chroniques ayant des répercussions sur le cœur, les poumons ou les reins (diabète, etc.), insuffisance rénale, hémoglobinopathie ou immunosuppression;
4. les prématurés (nés avant la 33<sup>e</sup> semaine de grossesse ou avec un poids de naissance < 1500 g) âgés de moins de 24 mois pendant la saison grippale (dès l'âge de 6 mois);
5. les contacts proches (vivant sous le même toit) des groupes 2-4 et ceux des nourrissons de moins de 6 mois;
6. les personnes de 65 ans ou plus avec une maladie chronique (voir point 3). Ces personnes bénéficiant d'une certaine immunité contre la grippe pandémique (H1N1) 2009.

**En cas de disponibilité limitée des vaccins, il faudrait vacciner en priorité les personnes des groupes à risque 1 à 5.**

#### **B. Vaccination recommandée complémentaire**

La grippe pandémique (H1N1) 2009 peut entraîner, bien que rarement, des complications graves aussi chez des personnes en bonne santé. La CFV et l'OFSP recommandent, dès que suffisamment de vaccins seront disponibles, la vaccination de toute personne souhaitant se protéger et protéger son entourage de cette grippe et de ses complications. Cette recommandation s'inscrit dans

le cadre des vaccinations recommandées complémentaires ne nécessitant pas d'atteindre une couverture vaccinale spécifique, toute personne vaccinée contribuant à diminuer le risque de la grippe pandémique (H1N1) 2009 pour elle-même et son entourage.

### **Vaccins disponibles**

Pandemrix<sup>®</sup> : personnes ≥ 6 mois.

Le Pandemrix<sup>®</sup> n'est pas prévu pour les femmes enceintes.

Focetria<sup>®</sup> : femmes enceintes, enfants < 3 ans, et enfants immunosupprimés de 3 à 17 ans (ayant déjà reçu une première dose de Focetria<sup>®</sup>).

En raison des autorisations ainsi que de la disponibilité limitée (240'000 doses) du Focetria<sup>®</sup>, ce vaccin n'est destiné qu'aux trois groupes sus-mentionnés.

Celtura<sup>®</sup> : personnes ≥ 3 ans sans immunosuppression (femmes enceintes incluses (nécessité de créer un registre).

Les accouchées ainsi que les femmes qui allaitent peuvent être vaccinées avec les trois vaccins.

### **Schéma de vaccinations, choix du vaccin et administration**

Au vu de l'extension rapide de l'épidémie du virus A(H1N1) en Suisse, des schémas de vaccination capables d'induire rapidement une protection efficace chez un maximum de personnes vaccinées sont à privilégier. Les tous derniers résultats des études cliniques réalisées avec les vaccins Pandemrix<sup>®</sup>, Focetria<sup>®</sup> et Celtura<sup>®</sup>, présentés durant la semaine 47 aux autorités de santé, ainsi que les données de pharmacovigilance collectées en Europe après l'administration de plusieurs dizaines de millions de doses de Pandemrix<sup>®</sup> (y compris à des centaines de milliers de jeunes enfants), permettent de recommander maintenant des schémas de vaccination simplifiés, adaptés à cet objectif.

Ainsi, au vu de l'ensemble des ces données et de la disponibilité respective des vaccins Pandemrix<sup>®</sup>, Celtura<sup>®</sup> et Focetria<sup>®</sup> en Suisse, la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) ont élaboré les recommandations de vaccinations suivantes, qui correspondent à l'état le plus actuel des connaissances (20.11.2009) et sont approuvées par Swissmedic (voir tableau).

- Le vaccin Pandemrix<sup>®</sup> est préférentiellement recommandé dès l'âge de 6 mois, car il permet d'obtenir une très bonne protection en 1 seule injection (1 demi dose pour les enfants âgés de 6 à 35 mois) à tout âge (sauf pour les sujets immunocompromis).  
L'alternative, le Celtura<sup>®</sup>, nécessite 2 injections à 3 semaines d'intervalle pour les personnes de 3 à 9 ans, ainsi que pour celles de 60 ans et plus ; pour les adultes de 40 à 59 ans, les 2 doses de Celtura<sup>®</sup> peuvent être administrées pendant la même séance (dans deux extrémités différentes).
- Pour les enfants de 3 à 9 ans ayant reçu une première dose de Focetria<sup>®</sup>, la 2<sup>ème</sup> injection, qui était recommandée jusqu'alors en attendant les données cliniques, n'est plus nécessaire.
- Pendant la grossesse, la recommandation préférentielle d'utilisation du vaccin Focetria<sup>®</sup> est maintenue ; le vaccin Celtura<sup>®</sup> peut être utilisé, mais il est assorti à la nécessité d'enregistrer les femmes vaccinées dans un registre national en cours d'élaboration (en attendant, il est requis de tenir une liste qui permettra l'enregistrement rétrospectif dans le registre). Ce registre n'ayant pas été prévu pour le Pandemrix<sup>®</sup>, son utilisation reste non recommandée en Suisse pendant la grossesse.
- Pour les patients immunocompromis, la recommandation préférentielle de 2 doses de Pandemrix<sup>®</sup> (ou Focetria<sup>®</sup> pour les enfants qui ont déjà reçu une dose de Focetria<sup>®</sup> et pour les femmes enceintes) à 3 semaines d'intervalle est maintenue, en conservant le même vaccin pour les deux injections.

Tableau: Utilisation des vaccins contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 en fonction de l'âge et des conditions médicales (état au 20.11.2009).

Âge <sup>1)</sup>	<b>Pandemrix®</b>	<b>Focetria®<sup>2)</sup></b>	<b>Celtura®</b>
	3.75 µg HA/AS03	7.5 µg HA/MF59	3.75 µg HA/ demi-dose de MF59
	cultivés sur des œufs de poule	cultivé sur des œufs de poule	cultivé sur cellules de rein de chien MDCK
	Flacons multidoses	Seringues prêtes à l'emploi	Seringues prêtes à l'emploi
6 - 35 mois	1 x 0,25 ml	2 x 0,5 ml à 3 semaines d'intervalle	∅
3 - 9 ans	1 x 0,5 ml	<sup>3)</sup>	2 x 0,25 ml à 3 semaines d'intervalle
10 - 17 ans	1 x 0,5 ml	-	1 x 0,25 ml
18 - 39 ans	1 x 0,5 ml	-	1 x 0,25 ml
40 - 59 ans	1 x 0,5 ml	-	2 x 0,25 ml à un intervalle entre 0 et 3 semaines
≥60 ans	1 x 0,5 ml	-	2 x 0,25 ml à 3 semaines d'intervalle
Grossesse	∅	1 x 0,5 ml	selon l'âge 1 ou 2 x 0,25 ml (registre nécessaire)
Immunosuppression	2 x 0,5 ml à 3 semaines d'intervalle	2 x 0,5 ml à 3 semaines d'intervalle	∅ <sup>4)</sup>

- 1) Précision concernant l'âge: 3-9 ans signifie du 3<sup>ème</sup> anniversaire jusqu'au jour précédant le 10<sup>ème</sup> anniversaire.
- 2) Le Focetria® est dorénavant réservé aux femmes enceintes, aux enfants de moins de 3 ans, ainsi qu'aux immunosupprimés âgés de 3 à 17 ans ayant reçu une première dose de Focetria®.
- 3) Les enfants non immunosupprimés qui ont déjà reçu une dose de Focetria® n'ont plus besoin d'en recevoir une deuxième dose 3 semaines plus tard.
- 4) Ce vaccin n'est pas contre-indiqué mais la protection pourrait être insuffisante

Lorsque deux doses sont nécessaires, le même vaccin devrait être utilisé, car les modes de production des antigènes et des adjuvants des trois vaccins sont différents

Les injections doivent être pratiquées en intramusculaire.

La vaccination doit être pratiquée en intramusculaire même chez les personnes sous traitement anti-coagulant. Les données disponibles indiquent que les patients sous anticoagulants peuvent être vaccinés par voie intramusculaire avec les précautions habituelles (compression au point d'injection). Pour les patients présentant des troubles sévères de la coagulation, une contre-indication formelle à une injection intramusculaire devrait faire renoncer à une vaccination.

L'administration simultanée d'une autre vaccination, en particulier de la vaccination contre la grippe saisonnière, est possible.

#### Contre-indications

- Réaction allergique grave à la première dose, à un précédent vaccin antigrippal ou à un composant du vaccin (voir information du produit pour spécialistes).
- Maladie aiguë sévère (différer le vaccin).

### **Précautions d'utilisation**

- Eviter d'administrer le vaccin contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, afin d'éviter l'éventualité qu'un avortement spontané - fréquent en début de grossesse - ne se produise simultanément.
- Les femmes qui allaitent peuvent être vaccinées.
- Patients allergiques : une réaction allergique éventuellement sévère est susceptible de survenir après n'importe quelle vaccination. Un traitement médical conforme et une surveillance doivent être assurés.

Les déclarations de la Suède concernant le Pandemrix<sup>®</sup>, montrent que, les réactions allergiques ne surviennent pas seulement dans le cas d'allergie à un des composants des vaccins, mais également chez des personnes souffrant déjà d'autres allergies.

### **Vaccination contre la grippe saisonnière**

La vaccination contre la grippe saisonnière est indiquée selon les recommandations habituelles. Elle ne protège pas contre la grippe pandémique (H1N1) 2009.

### **Déclaration des effets indésirables de la vaccination (EIV)**

Pour surveiller efficacement et en permanence la sécurité des nouveaux vaccins contre la grippe pandémique (H1N1) 2009, Swissmedic a développé un système basé sur Internet pour déclarer les effets indésirables des vaccinations (EIV) des vaccins contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 (système PaniFlow, [www.swissmedic.ch/pandemieportal.asp](http://www.swissmedic.ch/pandemieportal.asp)). ).

Les spécialistes sont priés de:

- saisir en ligne via le système PaniFlow tous les EIV suspectés pour lesquels un vaccin contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 entre en ligne de compte ;
- envoyer les effets indésirables d'un médicament (EIM) suspectés de tous les autres médicaments, notamment les vaccins contre la grippe saisonnière, les médicaments antiviraux et tous les autres médicaments, aux centres régionaux de pharmacovigilance avec le « formulaire jaune des EIM » usuel.

### **Mise en oeuvre de la vaccination et prise en charge des coûts**

L'organisation des vaccinations incombe aux cantons. Ils déterminent comment les vaccinations sont réalisées : dans les cabinets médicaux, dans les hôpitaux, dans des centres de vaccination ou dans une combinaison de ces possibilités. Des informations spécifiques à chaque canton sont à disposition sur le site Internet : [www.pandemia.ch](http://www.pandemia.ch)

Les frais de vaccination contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 seront pris en charge conjointement par la Confédération, les cantons et les assurances obligatoires des soins.

La vaccination est gratuite, et exempte de franchise et de la quote-part.

## Introduction

Des flambées d'infections respiratoires sont survenues au Mexique en février 2009 et se sont étendues ensuite aux USA. Leur cause a été attribuée à un nouveau virus grippal, le virus A(H1N1)2009, qui s'est rapidement propagé par la suite dans le reste du monde. Le 11 juin 2009, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est passée en phase d'alerte pandémique maximale (niveau 6). On peut anticiper que ce virus continuera sa progression et qu'il provoquera cet automne/hiver une vague de grippe plus sérieuse qu'à l'accoutumée dans l'hémisphère Nord ; c'est en tous cas ce qui a été constaté dans l'hémisphère Sud entre juin et août, les mois d'hiver austral.

La symptomatologie de la grippe pandémique (H1N1) 2009 est, dans l'ensemble, la même que celle d'une grippe saisonnière courante, mais se distingue de cette dernière par un point important : elle affecte plus fréquemment les jeunes groupes d'âge et plus rarement les personnes de 65 ans ou plus. Les complications s'observent principalement en présence d'une maladie chronique, chez les femmes enceintes et chez les enfants en bas âge - surtout les nourrissons. Nul ne peut prédire comment la grippe pandémique (H1N1) 2009 va évoluer, notamment en termes de sévérité. Les éléments cliniques et épidémiologiques exposés plus bas sont les meilleures projections possibles s'appuyant sur l'état actuel de nos connaissances. Les virus grippaux pandémiques sont imprévisibles et peuvent évoluer ou se recombiner avec d'autres virus grippaux. Ce n'est apparemment pas le cas pour l'instant. Il n'en reste pas moins que le développement de résistances aux inhibiteurs de la neuraminidase et l'augmentation de la pathogénicité du virus restent de l'ordre du possible. Les connaissances sont limitées dans ce domaine, ce qui exige d'évaluer continuellement la situation.

La vaccination est le moyen le plus efficace d'éviter une grippe et ses complications. Le vaccin traditionnel contre la grippe saisonnière ne protège pas contre le virus A(H1N1)2009. Des vaccins ciblant spécifiquement ce virus ont été développés, selon les mêmes procédés que ceux employés pour les vaccins contre les virus saisonniers. Les vaccins retenus pour la Suisse contiennent un adjuvant renforçant la réponse immunitaire. Ce procédé permet de réduire de moitié ou de trois quarts la quantité d'antigène nécessaire, donc d'augmenter d'autant les quantités de vaccin produites. En outre, une protection contre d'autres sous-type de virus de la grippe apparentés peut aussi être conférée par les vaccins adjuvés.

## Epidémiologie de la grippe pandémique (H1N1) 2009

Le nouveau virus grippal a commencé à se propager au Mexique en février 2009. Deux cas étaient ensuite identifiés en Californie (USA) au mois d'avril. La souche pandémique A(H1N1)2009 est nouvelle pour le système immunitaire de la plupart des gens. Toutefois, certains éléments laissent penser que les personnes nées avant 1957 auraient été en contact avec des virus analogues et seraient donc au moins partiellement protégées contre cette grippe. Le nouveau virus s'est rapidement propagé dans le reste du monde. Dans l'hémisphère Sud, il a provoqué une vague grippale d'intensité forte à très forte à partir de juin 2009, donc dès le début de l'hiver austral. Dans l'hémisphère Nord en revanche, même si l'on a pu constater une hausse inhabituelle des cas de grippe pendant l'été, ce n'est que depuis début novembre que l'on observe une vague grippale à proprement parler. Avec la baisse des températures le virus poursuivra sa propagation. Ensuite, dans un ou plusieurs hivers, ce nouveau virus ne provoquera probablement plus que des « gripes saisonnières » du fait qu'une grande partie de la population y aura déjà été exposée.

On estime que la grippe saisonnière affecte en hiver de 5 à 15 % de la population selon la saison, ce qui entraîne chaque année en Suisse 100'000-300'000 consultations médicales, 1'000-5'000 hospitalisations et 120-1'200 décès (excès de mortalité). Les hospitalisations et surtout les décès concernent essentiellement les personnes de plus de 65 ans.

Si la pandémie de grippe (H1N1) 2009 devait toucher la Suisse dans les mêmes proportions que l'hémisphère Sud pendant l'hiver austral, il faudrait s'attendre à une incidence de la maladie de 15-35 %, correspondant à 300'000-500'000 consultations médicales, 400-2'000 hospitalisations et aussi un nombre inconnu de décès. La surmortalité (mortalité en excès) ne peut pas être estimée et elle n'est pas connue pour l'hémisphère Sud.

En chiffres absolus, les cas graves seront probablement plus rares que lors d'une vague de grippe saisonnière de forte intensité. Toutefois, contrairement à la grippe saisonnière, la majorité des hospitalisations et des décès devraient concerner des enfants, des adolescents et des adultes de moins de 65 ans, surtout ceux d'entre eux présentant des facteurs de risque.

## Clinique

Les signes classiques d'une grippe sont le début soudain de la maladie avec frissons et fièvre montant rapidement à plus de 38° C. Ils s'accompagnent de symptômes des voies respiratoires, tels que toux sèche, maux de gorges ou difficultés de déglutition. Egalement fréquents sont la fatigue et/ou le mal de tête, les douleurs musculaires et articulaires, ainsi que, tout particulièrement chez les enfants, des nausées, des vomissements ou de la diarrhée. Dans la majorité des cas, la grippe pandémique (H1N1) 2009 est bénigne : les symptômes sont légers et seuls quelques-uns de ceux mentionnés ci-dessus sont présents. En outre, il arrive même qu'aucun symptôme ne se manifeste après une infection.

Les otites moyennes et les convulsions fébriles, en particulier chez l'enfant en bas âge, comptent parmi les complications légères d'une infection grippale. D'autres complications neurologiques, comme une atteinte des nerfs crâniens, ont également été relevées. Un accouchement prématuré et d'autres complications ont parfois été observés en cas de grippe pendant la grossesse.

L'exacerbation d'une maladie chronique est également possible, comme par exemple celle des dyspnées en cas d'asthme. Les évolutions gravissimes, exigeant soins intensifs et assistance respiratoire, sont surtout dues aux infections pulmonaires dues au virus de la grippe et à la défaillance d'un ou plusieurs organes vitaux. 15 à 20% des patients hospitalisés doivent être traités aux soins intensifs pour une durée moyenne de 14 jours.

La survenue d'un syndrome de Guillain-Barré (SGB) est rarement observée dans le sillage d'une grippe. Sur la base des données de 1990-2005, une étude anglaise, publiée récemment [1], a estimé que le risque relatif de SGB dans les 90 jours après maladie de type grippal est de 7,4 (4,4-12,4) et de 16,6 (9,4-29,5) dans les 30 jours. Par contre, il est de 0,76 (0,41-1,04) dans les 90 jours après vaccination contre une grippe saisonnière. L'incidence annuelle d'un SGB était estimée à 1,5 (1,3-1,8) / 100'000 personnes.

L'expérience provenant des pays fortement touchés par la pandémie montre que les cas graves concernent particulièrement les personnes qui présentent une pathologie préexistante : cette catégorie de personnes a constitué 50 à 90 % des cas graves dans les différents pays touchés. Les patients avec des maladies chroniques ou immunosupprimés, ainsi que les femmes enceintes et les nourrissons, de même que les personnes de plus de 65 ans (qui en comparaison avec les groupes d'âge plus jeunes sont néanmoins plus rarement malades), appartiennent aux groupes à risque élevé de complications. Une évaluation sommaire montre que la présence d'une pathologie chronique augmente d'un facteur supérieur à dix le risque d'hospitalisation lié à la grippe pandémique (H1N1) 2009, en comparaison avec un malade par ailleurs en bonne santé habituelle.

Comme l'ont montré des données provenant de plusieurs pays touchés (USA, Canada et Australie), le risque d'hospitalisation lié à cette grippe chez les femmes enceintes est multiplié par 4 ou 5, par rapport aux femmes non enceintes [2]. Un risque accru de complications existe également durant les 4 premières semaines du post-partum.

## Vaccination

### Vaccin

Des données spécifiques concernant les vaccins contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 sont encore limitées. Les études d'immunogénicité et d'innocuité sont en cours et de nouveaux résultats apparaissent en permanence. L'autorisation de mise sur le marché se base en première ligne sur les autorisations mock-up des vaccins pré-pandémiques H5N1 contre la grippe aviaire.

Les résultats obtenus à partir de vaccins comparables, dirigés contre la grippe saisonnière ou la grippe pandémique, laissent penser que la majorité des personnes vaccinées produiront suffisamment d'anticorps pour être protégées. Bien que le vaccin contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 contienne un nouvel antigène, aucun effet secondaire spécifique n'est connu ni attendu. Des études ont prouvé la sécurité de préparations comparables, contenant les mêmes adjuvants, chez les enfants de plus de six mois et les adultes. L'expérience montre que les modifications effectuées chaque année sur les composantes antigéniques des vaccins antigrippaux ne modifient pas fondamentalement leur sécurité d'emploi [3]. La survenue de cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) en lien avec une vaste action de vaccination contre la grippe porcine aux Etats-Unis en 1976 constituait à cet égard une exception (risque attribuable : 1 cas pour 100'000 vaccinés) [1]. La plupart des diverses études menées par la suite n'ont pas pu confirmer ce lien.

Comme il s'agit de vaccins tués, donc ne contenant pas de virus vivant, ils ne peuvent provoquer de grippe ou de complications de la grippe, même chez les personnes les plus vulnérables. Le risque

d'effets indésirables très rares ne peut cependant pas être exclu à l'heure actuelle. Sur la base des données disponibles, la commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'OFSP estiment que le risque d'un effet indésirable grave de la vaccination est nettement plus faible que celui d'une complication due à la grippe elle-même.

L'évaluation des vaccins autorisés en Suisse s'est appuyée sur les expériences menées avec des vaccins de la même famille, notamment ceux dirigés contre le virus de la grippe aviaire A(H5N1). Les vaccins autorisés en Suisse contiennent des adjuvants qui renforcent la réponse immunitaire, ce qui permet de vacciner avec une plus petite quantité d'antigène. Il est ainsi possible d'obtenir davantage de vaccins et donc de mieux répondre à la très forte demande. Un autre avantage des adjuvants est qu'ils peuvent également permettre une protection contre d'autres virus de la grippe apparentés. Les vaccins contiennent du squalène, une molécule organique qui entre dans la composition de leurs adjuvants. On trouve le squalène dans plusieurs végétaux comme les olives ou les céréales ; il est également produit par les animaux et l'homme et représente un intermédiaire essentiel dans la biosynthèse du cholestérol. La mauvaise réputation du squalène dans certains milieux provient d'une petite étude qui avait suggéré un lien entre des symptômes présentés par les anciens combattants de la guerre du Golfe (syndrome de la guerre du Golfe) et la présence de squalène dans le vaccin contre l'anthrax qui leur avait été administré. Cette hypothèse a été réfutée : les anticorps contre le squalène peuvent augmenter après la vaccination, mais il n'existe pas de corrélation entre ce phénomène et la présence ou non de symptômes [4,5]. Les vaccins conditionnés en flacon multidose contiennent du thiomersal comme agent conservateur.

A l'origine, il a été supposé que la plupart des personnes étaient susceptibles au virus Influenza A(H1N1)2009 et qu'une vaccination avec 2 doses serait en conséquence nécessaire. Des données préliminaires des premières études sur la vaccination contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 indiquent qu'une seule dose peut conférer une protection suffisante selon le vaccin et l'âge [6,7]. A ce jour, plus de 30 millions de doses de vaccins adjuvantés ont été distribués par les producteurs dans le cadre de la pandémie de grippe. Selon une estimation grossière, plus de 6 millions de doses ont déjà été administrées, dont plusieurs centaines de milliers chez les enfants et les femmes enceintes. Les effets indésirables annoncés à ce jour dans le cadre de la surveillance post-marketing confirment le tableau observé lors des études cliniques et le profil d'effets indésirables constaté avec les vaccins contre la grippe saisonnière [35-37]. Des précisions concernant les réactions allergiques se trouvent dans le paragraphe « précautions d'emploi ».

### **1. Vaccin de GlaxoSmithKline : Pandemrix®**

Le vaccin de type fractionné Pandemrix® est cultivé sur œufs de poules. Il contient comme antigènes par dose (0,5 ml), 3,75 µg d'hémagglutinine A et la neuraminidase de la souche A(H1N1)California/7/2009. L'adjuvant AS03 est une émulsion huile/eau composée de squalène, de DL- $\alpha$ -tocophérol et de polysorbate 80 (Tween 80). L'antigène et l'adjuvant sont séparés et doivent être mélangés avant utilisation. Un flacon reconstitué contient 10 doses à 0,5 ml. Chaque dose contient également 5 µg de thiomersal comme agent conservateur.

Le vaccin pré-pandémique H5N1 adjuvanté-AS03 a déjà été administré en deux doses à quelque 10'000 personnes. Au total, 45'000 personnes ont reçu un vaccin contenant l'adjuvant AS03, dans des études cliniques. Le vaccin Pandemrix® est autorisé dès l'âge de 6 mois en Europe et dès 18 ans en Suisse [8]. Pour ce vaccin, aucune étude concernant les femmes enceintes n'est disponible.

#### **Immunogénicité**

Une étude de dosage de l'antigène pour le vaccin H5N1/AS03 a été menée sur 50 personnes de 18 à 60 ans qui ont reçu deux doses de 3,75 µg de H5N1 plus adjuvant à 21 jours d'intervalle. Le taux de séroprotection (anti-HA  $\geq 1:40$ ) a été de 26 % 21 jours après la 1<sup>re</sup> dose et de 84 % 21 jours après la 2<sup>e</sup> dose ; les taux de séroconversion respectifs ont été de 24 % et 82 % (test d'inhibition de l'hémagglutinine) [9]. En comparaison, les taux de séroconversion respectifs ont été de 0 % et 4 % en l'absence d'adjuvant, avec la même dose d'antigène. Le taux de séroconversion pour anticorps neutralisants a été de 66 % et 86 % après la première, respectivement la deuxième dose de vaccin adjuvanté. La réponse immunitaire au vaccin adjuvanté a été indépendante du dosage de l'antigène, contrairement à celle au vaccin non adjuvanté. Des résultats similaires ont été obtenus sur des effectifs plus grands (n = 455) et avec un dosage d'antigène H5N1 de 7,5 µg [10]. Par ailleurs, dans une autre étude, le taux d'anticorps neutralisant différentes souches hétérologues/dérivées a quadruplé chez 75 % à 85 % des personnes ayant reçu deux doses de vaccin adjuvanté ; en revanche, cette immunité croisée ne s'est pas manifestée chez les personnes ayant reçu le vaccin non adjuvanté [9,11].

Dans une étude, 925 adultes âgés de 18 à 60 ans ont reçu un vaccin H5N1/AS03 contenant 3,75 µg d'antigène [8]. Les taux de séroprotection et de séroconversion se sont élevés à 45% et 43% 21 jours après la 1<sup>ère</sup> dose et à chaque fois à 94% 21 jours après la 2<sup>e</sup> dose.

Dans une étude portant sur 138 enfants vaccinés avec une demi-dose d'antigène H5N1 plus adjuvant, le taux de séroconversion contre la souche homologe a été, après la 2<sup>e</sup> dose, de 97 % chez les 3-5 ans et de 100 % chez les 6-9 ans. Contre une souche hétérologue/dérivée, ce taux a été respectivement de 71 % et 74 % [12].

Les premiers résultats avec le Pandemrix<sup>®</sup> contenant 3,75 µg d'hémagglutinine montrent un taux de séroprotection de 100% et un taux de séroconversion de 97% 21 jours après l'administration d'une 1<sup>ère</sup> dose à des personnes âgées de 18 à 60 ans (n = 61) [8].

### **Effets indésirables de la vaccination (EIV)**

La sécurité du vaccin adjuvanté anti-H5N1 (15 µg d'antigène) a entre autres été examinée dans une étude multicentrique et randomisée de phase III : 3'802 personnes y ont reçu ce vaccin et ont été comparés à 1'269 contrôles recevant un vaccin saisonnier (Fluarix<sup>®</sup>) [10]. Les effets indésirables et leur fréquence relevés chez les 18-60 ans sont résumés au tableau 1. Après la 1<sup>ère</sup> dose, les effets indésirables (EIV) ont été significativement plus élevés dans le groupe H5N1/AS03 que dans le groupe contrôle : 94 % vs 79 % chez les 18-60 ans et 76 % vs 57 % chez les plus de 60 ans. Seuls 9 des 5'071 personnes participant à l'étude (0,2 %) ont renoncé à la 2<sup>e</sup> dose en raison d'EIV. Les douleurs au point d'injection ont été l'EIV le plus fréquent. Les symptômes généraux ont été, par ordre décroissant : fatigue, myalgies, céphalées, arthralgies, sudation, frissons et fièvre. Les EIV de grade 3, qui empêchent une activité normale, ont été rares dans l'ensemble, quoique nettement plus fréquents dans le groupe H5N1/AS03 (0,2-5,1 %) que dans le groupe contrôle (0,1-0,5 %).

Les EIV qui ont suivi la 2<sup>e</sup> dose ont été légèrement moins fréquents : 84 % chez les 18-60 ans et 69 % chez les plus de 60 ans. Dans le groupe contrôle, dont les membres ont reçu un placebo comme 2<sup>e</sup> dose, cette fréquence a été de 40 % et de 34 % dans ces deux classes d'âge respectives. Dans la période de 51 jours qui a suivi la 1<sup>ère</sup> injection, 11 personnes du groupe H5N1/AS03 (0,3 %) et 6 du groupe contrôle (0,5 %) ont présenté un EIV grave. Aucun des EIV graves n'a été considéré par les investigateurs comme étant provoqué par le vaccin et tous ont disparu pendant la durée de l'étude. Aucun EIV graves attribuable au vaccin n'a été relevé au-delà de 6 mois de suivi.

Dans une étude portant sur 138 enfants vaccinés avec 1,9 µg d'antigène H5N1 et une dose réduite d'adjuvant, les douleurs locales ont été relevées chez 59 % des enfants de 3-5 ans (39 % dans le groupe contrôle) et chez 86 % de ceux de 6-9 ans (groupe contrôle 67 %) [12]. Une fièvre >38,0°C a été rapportée chez 14 % des enfants de 3-5 ans du groupe H5N1/AS03 et 6 % de ceux de 6-9 ans. Quatre enfants de 3-5 ans du groupe H5N1/AS03 (8 %) ont présenté un EIV de grade 3 (2x fièvre >39,0°C, 2x perte d'appétit, 1x somnolence), contre aucun dans le groupe contrôle. Quatre enfants de 6-9 ans du groupe H5N1/AS03 (8 %) ont présenté un EIV de grade 3 (2x céphalée, 1x symptômes digestifs, 1x myalgies) contre un seul dans le groupe contrôle (fièvre >39,0°C).

Tableau 1: Effets indésirables en % après la 1<sup>re</sup> dose de vaccin H5N1/AS03 (n=3'341) vs de vaccin saisonnier (Fluarix<sup>®</sup>, n=1'123) chez des personnes de 18 à 60 ans [10].

Symptômes	H5N1/AS03 %	Fluarix <sup>®</sup> %
Douleur au point d'injection	88	65
Grade 3	5,1	0,5
Fatigue	41	25
Grade 3	2,7	0,4
Myalgies	40	21
Grade 3	2,3	0,4
Céphalées	35	25
Grade 3	1,8	0,5
Arthralgies	19	9
Grade 3	1,4	0,3
Sudation	14	9
Grade 3	5,0	0,1
Frissons	14	6
Grade 3	5,0	0,1
Fièvre ≥37,5 °C	8	2
>39,0 °C	0,2	0

grade 3 : empêche une activité normale

## 2. Vaccins de Novartis

### a) Focetria<sup>®</sup>

Le vaccin sous-unité Focetria<sup>®</sup> produit sur des oeufs de poules contient 7,5 µg d'hémagglutinine A par dose (0.5 ml), ainsi que la neuraminidase de la souche A(H1N1)California/7/2009 comme antigènes. L'adjuvant MF59 est une émulsion huile/eau composée de squalène, de trioléate de sorbitan et de polysorbate 80 (Tween 80). Le vaccin est disponible en seringues monodoses prêtes à l'emploi et ne contient pas de thiomersal. Le nombre de doses disponibles en Suisse est limité (240'000 doses).

Focetria<sup>®</sup> se base sur le vaccin saisonnier Flud<sup>®</sup> [13-16], produit sur des œufs de poules et contenant l'adjuvant MF59, autorisé depuis 1997 dans l'UE et depuis 2007 en Suisse pour les personnes dès 65 ans [17]. Près de 46 millions de doses de ce vaccin ont déjà été commercialisées dans le monde. Selon les autorisations délivrées par l'EMA et Swissmedic, le Focetria<sup>®</sup> peut être administré pendant la grossesse, selon les recommandations officielles. Le médecin doit évaluer les avantages et désavantages possibles de la vaccination pendant la grossesse et la période d'allaitement. Les données chez les femmes enceintes vaccinées avec différents vaccins grippaux inactivés saisonniers sans adjuvant ne suggèrent pas de malformations ou de toxicité foetale ou néonatale [17]. Les études pré-cliniques avec les vaccins adjuvés n'ont pas non plus montré d'indices de toxicité foetale ou d'impact sur l'issue de la grossesse.

### Immunogénicité

Le vaccin H5N1 adjuvanté au MF59 avec 7,5 µg d'hémagglutinine a été testé sur 313 personnes de 18 à 60 ans et 173 personnes de plus de 60 ans. Trois semaines après la 2<sup>e</sup> dose, le taux de séroprotection (SRH ≥ 25 mm<sup>2</sup>, single radial haemolysis) était de 85% respectivement 80% et le taux de séroconversion de 85% respectivement 70% dans les deux groupes d'âge (Tableau 2) [17,18]. Un rappel a été effectué 6 mois après la primo-vaccination : trois semaines après ce rappel, le taux de séroprotection était de 89% et 84% et le taux de séroconversion de 83% et 63%. Chez 471 enfants âgés de 6 mois à 17 ans, le taux de séroprotection se montait à 100% 3 semaines après la 2<sup>e</sup> dose, et le taux de séroconversion à ≥ 98% dans chacune des classes d'âge (Tableau 2) [17].

Une autre étude a montré que les personnes vaccinées 6 ans auparavant par H5N3/MF59 développaient une réponse immunitaire plus rapide et plus puissante que celles ayant reçu ce vaccin sans adjuvant [19].

Chez les enfants de 6-35 mois comme chez les adultes [15,20,21], le titre d'anticorps contre les souches grippales homologues et hétérologues a été significativement plus élevé après Flud<sup>®</sup> (adjuvanté) qu'après un vaccin dépourvu d'adjuvant [22].

Chez des personnes âgées de 18 à 60 ans (n = 132), les premiers résultats avec Focetria<sup>®</sup> montrent un taux de séroprotection de 96% et un taux de séroconversion de 88% avec un test d'inhibition de l'hémagglutinine, 21 jours après l'administration d'une dose. Chez les plus de 60 ans (n = 122), les valeurs correspondantes se montent à 72% et 43% [17].

Tableau 2: Immunogénicité du vaccin prépandémique H5N1 adjuvanté au MF59 (7,5 µg d'hémagglutinine) par groupe d'âge [17,18].

	Age				
	6-35 mois	3-8 ans	9-17 ans	18-60 ans	>60 ans
<b>21 jours après 1<sup>ère</sup> dose</b>					
- Taux de séroprotection *	47%	54%	59%	40%	52%
- Taux de séroconversion **	44%	56%	57%	38%	44%
- Facteur de séroconversion***	2,7	3,3	3,9	2,4	2,9
<b>21 jours après 2<sup>e</sup> dose</b>					
- Taux de séroprotection *	100%	100%	100%	85%	80%
- Taux de séroconversion **	98%	100%	99%	85%	70%
- Facteur de séroconversion***	16	15	14	7,7	5,0

\* SRH  $\geq$  25 mm<sup>2</sup> (single radial haemolysis).

\*\* Séroconversion ou augmentation significative du titre ( $\geq$ 50%).

\*\*\* Rapport des moyennes géométriques avant / après vaccination

### Effets indésirables de la vaccination (EIV)

Une synthèse de 64 études cliniques portant sur 20'000 personnes ayant reçu un vaccin adjuvanté au MF59 saisonnier ou pré-pandémique et sur 7'500 personnes ayant reçu un vaccin sans adjuvant a montré un risque accru de réactions inflammatoires locales et de réactions systémiques avec le vaccin adjuvanté (58,5% versus 46,9%, RR 1,34 (IC 95%: 1,28-1,40)) [23]. La fréquence des maladies auto-immunes potentielles (0,071% contre 0,067%) et d'autres maladies (y compris les hospitalisations et les décès) était par contre similaire dans les deux groupes.

La sécurité d'emploi de Flud<sup>®</sup> s'appuie sur plus de 30 études de phase I à IV portant sur un total de 11'000 sujets ; ils ont été comparés à 6'200 personnes de groupes contrôles recevant un vaccin dépourvu d'adjuvant [24,25]. Les investigateurs ont établi un lien causal entre EIV grave et vaccin dans trois cas (érythème polymorphe, zona et pancréatite avec cholangite). Dans une étude de phase IV randomisée en simple aveugle incluant 9'194 sujets recevant du Flud<sup>®</sup> et 4'550 contrôles (Influvac<sup>®</sup>), 750 (8,2 %) EIV graves ont été relevés dans le groupe Flud<sup>®</sup> et 386 (8,5 %) dans le groupe contrôle [24]. Un lien causal possible entre EIV grave et le Flud<sup>®</sup> a été établi dans un seul cas, ce qui représente une fréquence inférieure à 0,05 %.

Le tableau 2 résume les EIV du Flud<sup>®</sup> vs un vaccin sans adjuvant chez les 18-64 ans. Les douleurs au point d'injection ont été significativement plus nombreuses après Flud<sup>®</sup> qu'après vaccin sans adjuvant, ainsi que, dans une moindre mesure, les myalgies et les frissons [26]. Les EIV ont été un peu plus rares à partir de 65 ans [24]. La surveillance du marché (27 millions de personnes vaccinées de 1997-2007) confirme la sécurité du Flud<sup>®</sup> [24].

Dans une étude menée sur 269 enfants de 6-35 mois, ceux ayant reçu Flud<sup>®</sup> ont présenté plus souvent d'EIV locaux et systémiques que les enfants du groupe contrôle [22]. Cependant, seule la fréquence des inflammations au point d'injection a été significativement plus élevée après Flud<sup>®</sup> (8 vs 2 %). Les autres EIV locaux ont une sensibilité locale (33 vs 26 %), un érythème (25 vs 22 %), une induration (8 vs 9 %); les autres EIV systémiques ont été une irritabilité (32 vs 26 %), un changement d'habitudes alimentaires (18 vs 17 %), une somnolence (18 vs 14 %), des pleurs inhabituels (12 vs 8 %) et une fièvre  $\geq$ 38°C (7 vs 4 %).

La fréquence des EIV locaux et systémiques après la vaccination d'enfants avec un vaccin H5N1 adjuvanté au MF59 est présentée dans le tableau 4 [17]. L'incidence des EIV locaux a augmenté avec l'âge. La fièvre a surtout été observée chez les petits enfants. Une fièvre élevée ( $\geq$ 40,0 °C) n'a été constatée dans aucun des trois groupes d'âge.

Tableau 3: Effets indésirables en % après une dose de vaccin contre la grippe saisonnière adjuvanté Flud<sup>®</sup> chez des personnes de 18-64 ans (n=150) en comparaison avec le vaccin contre la grippe saisonnière non adjuvanté Fluzone<sup>®</sup> (n=151) [26], ainsi qu'après le vaccin adjuvanté H5N1/MF59 (7,5 µg d'antigène) chez des personnes de 18-60 ans (n=157) [18].

Symptômes	Flud <sup>®</sup>	Fluzone <sup>®</sup>	H5N1/MF59
	%	%	%
Douleurs au point d'injection graves [24]	90 3	64 1	49 2
Céphalées	23	21	15
Myalgies	15	6	28
Indisposition	4	1	10
Frissons	5	1	
Arthralgies	3	0	
Nausées	3	3	
Fièvre ≥38,0 °C	1	0	1

Tableau 4: Effets indésirables en % après la vaccination de 334 enfants avec un vaccin H5N1 adjuvanté au MF59 (7,5 µg hémagglutinine) [17].

Effets indésirables	Age		
	6-35 mois n = 145	3-9 ans n = 96	10-17 ans n = 93
<b>1<sup>ère</sup> dose</b>			
- Local	47	66	81
- Systémique	59	32	69
- Fièvre ≥38,0 / ≥39 / ≥40 °C	7 / 1 / 0	4 / 1 / 0	0 / 0 / 0
- Autres	54	36	30
<b>2<sup>e</sup> dose</b>			
- Local	46	58	70
- Systémique	51	33	52
- Fièvre ≥38,0 / ≥39 / ≥40 °C	12 / 3 / 0	2 / 0 / 0	1 / 0 / 0
- Autres	49	31	27

#### b) Celtura<sup>®</sup>

Le vaccin sous-unité de Novartis (Celtura<sup>®</sup>), produit sur des cellules MDCK (cellules rénales de chien, Madin Darby Canine Kidney), contient 3,75 µg d'hémagglutinine par dose (0,25ml), et la neuraminidase de la souche A(H1N1)California/7/2009. L'adjuvant (MF59) est le même que celui qui se trouve dans le Focetria<sup>®</sup> - mais le dosage ne représente que la moitié de celui du Focetria<sup>®</sup> (cf. plus haut). Le vaccin est conditionné en seringues monodoses prêtes à l'emploi et ne contient pas de thiomersal. Le Celtura<sup>®</sup> se base sur deux vaccins contre la grippe saisonnière : le Flud<sup>®</sup> destiné aux personnes de plus 65 ans, produit sur œufs de poules et qui contient l'adjuvant MF59 (autorisation délivrée par l'UE 1997, et en Suisse en 2007) et l'Optaflu<sup>®</sup>, produit sur cellules MDCK, non adjuvanté, destiné aux personnes de ≥ 18 ans (autorisation délivrée en 2007 par l'UE et en 2009 par la Suisse) [27]. Environ 46 millions de doses de Flud<sup>®</sup> ont déjà été distribuées dans le monde. Le Celtura<sup>®</sup> est autorisé en Allemagne dès l'âge de 6 mois et en Suisse dès l'âge de 3 ans. Aucun des vaccins mentionnés n'a été étudié chez la femme enceinte.

Selon l'autorisation délivrée par Swissmedic, le Celtura<sup>®</sup> peut être administré pendant la grossesse, selon les recommandations officielles. Le médecin doit évaluer les avantages et désavantages possibles de la vaccination pendant la grossesse et la période d'allaitement. L'utilisation du Celtura<sup>®</sup> est assortie à la nécessité d'enregistrer les femmes vaccinées dans un registre national en cours d'élaboration (en attendant, il est requis de tenir une liste qui permettra l'enregistrement rétrospectif

dans le registre). Ce registre doit permettre de disposer d'un suivi et de données non disponibles autrement afin de confirmer l'innocuité du vaccin.

### Immunogénicité

Concernant l'immunogénicité du Fludax<sup>®</sup>, vaccin adjuvanté MF59 contre la grippe saisonnière, prière de vous référer au paragraphe traitant de l'immunogénicité du Focetria<sup>®</sup>. L'immunogénicité de l'Optaflu<sup>®</sup> a été testée sur 2'800 adultes et comparée à celle d'un vaccin antigrippal saisonnier produit sur œufs et administré à 2'000 adultes [27-30]. La réponse immunitaire à l'Optaflu<sup>®</sup> et au vaccin contrôle a été du même ordre de grandeur en termes de MGT (geometric mean titer), taux de séroprotection et taux de séroconversion [34].

Chez des personnes âgées de 18 à 50 ans (n=25), les premiers résultats avec Celtura<sup>®</sup> montrait, 21 jours une dose (contenant 7,5 µg d'hémagglutinine) un taux de séroprotection de 80% et un taux de séroconversion de 76% avec le test d'inhibition de l'hémagglutinine (IHA), respectivement de 100% et de 92% avec le test de micro-neutralisation [6]. De nouveaux résultats provenant d'études en cours avec 3,75 µg d'hémagglutinine sont résumés dans le tableau 5 (Paul-Ehrlich-Institut, Allemagne). Une analyse effectuée dans un sous-groupe de personnes âgées de 51 à 60 ans a montré un taux de séroprotection de 63% et 100% et un taux de séroconversion de 56% et 97% après une respectivement deux doses de vaccin,

Tableau 5: Immunogénicité du Celtura<sup>®</sup> (3,75 µg hémagglutinine) selon les groupes d'âge au test d'inhibition de l'hémagglutinine (IHA) [Paul-Ehrlich-Institut, Allemagne].

	18-60 ans n = 183	>60 ans n = 135
<b>21<sup>ème</sup> jour après la 1<sup>ère</sup> dose</b>		
- Taux de séroprotection *	77%	44%
- Taux de séroconversion **	73%	35%
- Facteur de séroconversion***	12	3,4
<b>21<sup>ème</sup> jour après la 2<sup>ème</sup> dose</b>		
- Taux de séroprotection *	95%	76%
- Taux de séroconversion **	93%	69%
- Facteur de séroconversion***	23	9,0

\* IHA ≥1:40

\*\* Séroconversion ou augmentation significative du titre (≥4x).

\*\*\* Rapport des moyennes géométriques avant / après vaccination

### Effets indésirables de la vaccination (EIV)

La sécurité d'Optaflu<sup>®</sup> a été testée sur 3'100 sujets adultes vs 2'300 contrôles [27-30]. Notons que 2'200 sujets ont participé à deux différentes études. Hormis les douleurs au point d'injection, aucune différence marquante n'est ressortie en termes d'EIV locaux et systémiques entre l'Optaflu<sup>®</sup> et les groupes contrôles. Des douleurs au site d'injection étaient significativement plus fréquentes après la vaccination avec l'Optaflu<sup>®</sup> qu'après la vaccination avec un vaccin de contrôle. Des EIV locaux ont été relevés chez 25-60 % de sujets et des EIV systémiques chez 16-48 %. Les sujets de plus de 60 ans ont présenté dans l'ensemble un peu moins d'EIV que les sujets plus jeunes. Ces études n'ont relevé aucun EIV grave dû au vaccin. Concernant les EIV du Fludax<sup>®</sup>, prière de vous référer au paragraphe traitant des EIV du Focetria<sup>®</sup>.

## Recommandations de vaccination

Le but de ces recommandations de vaccination contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 est de prévenir les complications chez les personnes particulièrement à risque d'en développer, et de réduire la morbidité et la mortalité.

Les conditions d'une vaccination générale de la population ne sont pas réunies à l'heure actuelle. La Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) analysent régulièrement les données concernant la grippe pandémique (H1N1) 2009 et ses vaccins, afin d'adapter leurs recommandations, si nécessaire.

Sur la base des données disponibles, la CFV et l'OFSP recommandent que priorité soit donnée à la vaccination des personnes à risque accru de complications ou pouvant transmettre le virus à des personnes à risque accru de complications. Par la suite, dès que le vaccin sera disponible en quantités suffisantes, toutes les personnes souhaitant se protéger et protéger leur entourage contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 et ses complications pourront se faire vacciner (vaccination complémentaire).

### **A. La vaccination des groupes à risque accru de complications ou susceptibles de transmettre le virus à des personnes à risque accru de complications représente une priorité :**

1. les professionnels de santé (en contact avec des patients) et ceux en charge de nourrissons de moins de 6 mois;
2. les femmes enceintes (de préférence dès le 2<sup>e</sup> trimestre) et les accouchées (4 premières semaines après l'accouchement);
3. les personnes de 6 mois à 64 ans avec maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (notamment asthme, malformations cardiaques congénitales, insuffisance cardiaque, mucoviscidose), troubles métaboliques chroniques ayant des répercussions sur le cœur, les poumons ou les reins (diabète, etc.), insuffisance rénale, hémoglobinopathie ou immunosuppression;
4. les prématurés (nés avant la 33<sup>e</sup> semaine de grossesse ou avec un poids de naissance < 1500 g) âgés de moins de 24 mois pendant la saison grippale (dès l'âge de 6 mois);
5. les contacts proches (vivant sous le même toit) groupes 2 à 4 et ceux des nourrissons de moins de 6 mois;
6. les personnes de 65 ans ou plus avec une maladie chronique (voir point 3). Ces personnes bénéficiant d'une certaine immunité contre la grippe pandémique (H1N1) 2009.

**En cas de disponibilité limitée des vaccins, il faudrait vacciner en priorité les personnes des groupes à risque 1 à 5.**

### **B. Vaccination recommandée complémentaire**

La grippe pandémique (H1N1) 2009 peut entraîner, bien que rarement, des complications graves aussi chez des personnes en bonne santé. La CFV et l'OFSP recommandent, dès que suffisamment de vaccins seront disponibles, la vaccination de toute personne souhaitant se protéger et protéger son entourage de cette grippe et de ses complications. Cette recommandation s'inscrit dans le cadre des vaccinations recommandées complémentaires ne nécessitant pas d'atteindre une couverture vaccinale spécifique, toute personne vaccinée contribuant à diminuer le risque de la grippe pandémique (H1N1) 2009 pour elle-même et son entourage.

### **Vaccins disponibles**

Pandemrix<sup>®</sup> : personnes ≥ 6 mois.

Le Pandemrix<sup>®</sup> n'est pas prévu pour les femmes enceintes.

Focetria<sup>®</sup> : femmes enceintes, enfants < 3 ans, enfants immunosupprimés de 3 à 17 ans (ayant déjà reçu une première dose de Focetria<sup>®</sup>).

En raison des autorisations ainsi que de la disponibilité limitée (240'000 doses) du Focetria<sup>®</sup>, ce vaccin n'est destiné qu'aux trois groupes sus-mentionnés.

Celtura<sup>®</sup> : personnes ≥ 3 ans sans immunosuppression (femmes enceintes incluses, nécessité de créer un registre).

Les accouchées ainsi que les femmes qui allaitent peuvent être vaccinées avec les trois vaccins.

### **Schéma de vaccinations, choix du vaccin et administration**

Au vu de l'extension rapide de l'épidémie du virus A(H1N1) en Suisse, des schémas de vaccination capables d'induire rapidement une protection efficace chez un maximum de personnes vaccinées sont à privilégier. Les tous derniers résultats des études cliniques réalisées avec les vaccins Pandemrix<sup>®</sup>, Focetria<sup>®</sup> et Celtura<sup>®</sup>, présentés durant la semaine 47 aux autorités de santé, ainsi que les données de pharmacovigilance collectées en Europe après l'administration de plusieurs dizaines de millions de doses de Pandemrix<sup>®</sup> (y compris à des centaines de milliers de jeunes enfants), permettent de recommander maintenant des schémas de vaccination simplifiés, adaptés à cet objectif.

Ainsi, au vu de l'ensemble des ces données et de la disponibilité respective des vaccins Pandemrix<sup>®</sup>, Celtura<sup>®</sup> et Focetria<sup>®</sup> en Suisse, la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) ont élaboré les recommandations de vaccinations suivantes, qui correspondent à l'état le plus actuel des connaissances (20.11.2009) et sont approuvées par Swissmedic (voir tableau 6).

- Le vaccin Pandemrix<sup>®</sup> est préférentiellement recommandé dès l'âge de 6 mois, car il permet d'obtenir une très bonne protection en 1 seule injection (1 demi dose pour les enfants âgés de 6 à 35 mois) à tout âge (sauf pour les sujets immunocompromis).  
L'alternative, le Celtura<sup>®</sup>, nécessite 2 injections à 3 semaines d'intervalle pour les personnes de 3 à 9 ans, ainsi que pour celles de 60 ans et plus ; pour les adultes de 40 à 59 ans, les 2 doses de Celtura<sup>®</sup> peuvent être administrées pendant la même séance (dans deux extrémités différentes).
- Pour les enfants de 3 à 9 ans ayant reçu une première dose de Focetria<sup>®</sup>, la 2<sup>ème</sup> injection, qui était recommandée jusqu'alors en attendant les données cliniques, n'est plus nécessaire.
- Pendant la grossesse, la recommandation préférentielle d'utilisation du vaccin Focetria<sup>®</sup> est maintenue ; le vaccin Celtura<sup>®</sup> peut être utilisé, mais il est assorti à la nécessité d'enregistrer les femmes vaccinées dans un registre national en cours d'élaboration (en attendant, il est requis de tenir une liste qui permettra l'enregistrement rétrospectif dans le registre). Ce registre n'ayant pas été prévu pour le Pandemrix<sup>®</sup>, son utilisation reste non recommandée en Suisse pendant la grossesse.
- Pour les patients immunocompromis, la recommandation de 2 doses de Pandemrix<sup>®</sup> (ou Focetria<sup>®</sup> pour les enfants qui ont déjà reçu une dose de Focetria<sup>®</sup> et pour les femmes enceintes) à 3 semaines d'intervalle est maintenue, en conservant le même vaccin pour les deux injections.

Tableau 6: Utilisation des vaccins contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 en fonction de l'âge et des conditions médicales (état au 20.11.2009).

Âge <sup>1)</sup>	<b>Pandemrix®</b>	<b>Focetria®<sup>2)</sup></b>	<b>Celtura®</b>
	3.75 µg HA/AS03	7.5 µg HA/MF59	3.75 µg HA/ demi-dose de MF59
	cultivés sur des œufs de poule	cultivé sur des œufs de poule	cultivé sur cellules de rein de chien MDCK
	Flacons multidoses	Seringues prêtes à l'emploi	Seringues prêtes à l'emploi
6 - 35 mois	1 x 0,25 ml	2 x 0,5 ml à 3 semaines d'intervalle	∅
3 - 9 ans	1 x 0,5 ml	<sup>3)</sup>	2 x 0,25 ml à 3 semaines d'intervalle
10 - 17 ans	1 x 0,5 ml	-	1 x 0,25 ml
18 - 39 ans	1 x 0,5 ml	-	1 x 0,25 ml
40 - 59 ans	1 x 0,5 ml	-	2 x 0,25 ml à un intervalle entre 0 et 3 semaines
≥60 ans	1 x 0,5 ml	-	2 x 0,25 ml à 3 semaines d'intervalle
Grossesse	∅	1 x 0,5 ml	selon l'âge 1 ou 2 x 0,25 ml (registre nécessaire)
Immunosuppression	2 x 0,5 ml à 3 semaines d'intervalle	2 x 0,5 ml à 3 semaines d'intervalle	∅ <sup>4)</sup>

1) Précision concernant l'âge: 3-9 ans signifie du 3<sup>ème</sup> anniversaire jusqu'au jour précédant le 10<sup>ème</sup> anniversaire.

2) Le Focetria® est dorénavant réservé aux femmes enceintes, aux enfants de moins de 3 ans, ainsi qu'aux immunosupprimés âgés de 3 à 17 ans ayant reçu une première dose de Focetria®.

3) Les enfants non immunosupprimés qui ont déjà reçu une dose de Focetria® n'ont plus besoin d'en recevoir une deuxième dose 3 semaines plus tard.

4) Ce vaccin n'est pas contre-indiqué, mais la protection pourrait être insuffisante.

Lorsque deux doses sont nécessaires, le même vaccin devrait être utilisé, car les modes de production des antigènes et des adjuvants des trois vaccins sont différents

Les injections doivent être pratiquées en intramusculaire.

La vaccination doit être pratiquée en intramusculaire même chez les personnes sous traitement anti-coagulant. Les données disponibles indiquent que les patients sous anticoagulants peuvent être vaccinés par voie intramusculaire avec les précautions habituelles (compression au point d'injection). Pour les patients présentant des troubles sévères de la coagulation, une contre-indication formelle à une injection intramusculaire devrait faire renoncer à une vaccination.

L'administration simultanée d'une autre vaccination, en particulier de la vaccination contre la grippe saisonnière, est possible.

Les personnes souffrant d'immunosuppression présente une réponse immunitaire plus faible. Elles doivent donc recevoir deux doses des vaccins Pandemrix® ou Focetria® à 3 semaines d'intervalle, ces deux vaccins étant plus immunogènes. Les patients dont le système immunitaire pourrait ne pas répondre suffisamment à une seule dose de vaccin contre la grippe A(H1N1) incluent :

- les patients oncologiques dont la chimiothérapie est en cours ou stoppée depuis moins de 3 mois, ou pendant 2 ans après transplantation allogénique
- les patients avec un traitement immunosuppresseur - incluant corticothérapie (dès 20mg/j ou 2mg/kg/j pendant plus de 2 semaines), anti-métabolites (methotrexate, azathioprine, 6-mercaptopurine...), anti-TNF (etanercept, infliximab, etc.), ou autres agents immunosuppresseurs
- les patients avec une infection à VIH (*quel que soit le nombre de CD4*)
- les patients avec une immunodéficience congénitale affectant la capacité de réponse anticorps et/ou lymphocytaire T
- les patients avec une asplénie ou une dysfonction splénique, quelle qu'en soit la cause.
- les patients avec une maladie chronique diminuant les défenses immunitaires (insuffisance rénale en dialyse, mauvais état général, ...).

Cette liste n'est pas exhaustive et laissée à l'appréciation du médecin traitant et/ou des spécialistes en charge des patients.

La grossesse n'entraîne pas une immunodéficience : une dose est suffisante (sauf après 40 ans avec le Celtura).

De même, le traitement d'interféron (sclérose en plaques) n'interfère pas avec l'immunité vaccinale.

L'administration simultanée d'autres vaccins n'a jusqu'à présent pas été étudiée. Toutefois l'expérience avec d'autres vaccins montre qu'il est possible, si cela est effectivement indiqué, d'administrer en même temps d'autres vaccins, notamment celui contre la grippe saisonnière. Les injections doivent alors être effectuées dans l'autre membre. Aucun délai minimum ne doit être respecté entre la vaccination contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 et les autres vaccinations.

Consulter l'information professionnelle pour l'utilisation des flacons multidoses. D'autres instructions sont détaillées dans les recommandations spécifiques de l'OFSP (<http://www.bag.admin.ch/influenza/06411/index.html?lang=fr>).

Pandemrix®: après reconstitution, les flacons doivent être conservés à l'abri de la lumière dans l'emballage d'origine, dans un réfrigérateur à une température de 2° C – 8° C (ne pas congeler) et utilisés dans un délai de 24 heures.

### Contre-indications

- Réaction allergique grave à la première dose, à un précédent vaccin antigrippal ou à un composant du vaccin.

Le Pandemrix® contient des traces de protéines d'œuf et de poule, d'ovalbumine, de formaldéhyde, de sulfate de gentamicine et de désoxycholate de sodium. Le Focetria® contient des traces de protéines d'œuf et de poule, d'ovalbumine, de kanamycine, de sulfate de néomycine, de formaldéhyde et de cetyltriméthylammoniumbromide (CTAB). Le Celtura® contient des traces de cetyltriméthylammoniumbromide (CTAB) et de protéines de chien, mais pas de protéine d'œuf et de poule.

- Maladie aiguë sévère (différer la vaccination).

### Précautions d'utilisation

- Eviter d'administrer le vaccin contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, afin d'éviter l'éventualité qu'un avortement spontané - fréquent en début de grossesse - ne se produise simultanément. Un risque accru d'avortement spontané après vaccination contre la grippe n'est pas prouvé. Dans d'autres pays (USA, GB), la vaccination contre la grippe est recommandée durant toute la grossesse.
- Patients allergiques : une réaction allergique éventuellement sévère est susceptible de survenir après n'importe quelle vaccination. Un traitement médical conforme et une surveillance doivent être assurés.  
Les déclarations de la Suède concernant le Pandemrix®, montrent que, les réactions allergiques ne surviennent pas seulement dans le cas d'allergie à un des composants des vaccins, mais également chez des personnes souffrant déjà d'autres allergies.
- Les femmes qui allaitent peuvent être vaccinées.
- Il n'y a pas de risque accru de survenue d'effets indésirables des vaccins lors de vaccination pendant la période d'incubation (par ex. après contact avec une personne malade) ou chez les personnes qui ont déjà eu la maladie. La vaccination est également indiquée chez les personnes à risque accru de complications, ayant déjà souffert d'une maladie d'allure grippale (exception : test spécifique H1N1 positif, il n'y a pas de test sérologique disponible).
- De plus, les indications figurant dans les notices d'information sur les produits doivent être prises en compte.

### **Vaccination contre la grippe saisonnière**

La vaccination contre la grippe saisonnière est indiquée selon les recommandations habituelles [31,32]. Il est recommandé aux médecins d'administrer ce vaccin dès qu'il sera disponible. Le vaccin contre la grippe saisonnière ne protège pas contre la grippe pandémique (H1N1) 2009. Les deux vaccins peuvent, si vraiment nécessaire, être administrés en même temps ou à n'importe quel intervalle de temps.

### **Mise en oeuvre de la vaccination et prise en charge des coûts**

L'organisation des vaccinations incombe aux cantons. Ils déterminent comment les vaccinations vont être effectuées sont organisées : dans les cabinets médicaux, dans les hôpitaux, dans des centres de vaccination ou dans une combinaison de ces possibilités. Des informations spécifiques à chaque canton sont à disposition sur le site Internet : [www.pandemia.ch](http://www.pandemia.ch)

Les frais de vaccination contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 seront pris en charge conjointement par la Confédération, les cantons et les assurances obligatoire des soins.

La vaccination est gratuite, et exempte de franchise et de la quote-part.

Le coût du vaccin pandémique est pris en charge par la Confédération. Les coûts de la vaccination proprement dite ainsi que le matériel nécessaire à cet effet seront remboursés aux cantons sur la base d'une facture collective (correspondant au nombre de vaccinations effectuées par trimestre) selon l'Institution commune LaMal dans les 60 jours après réception de la facture. Les frais pour l'exécution des vaccinations doivent être facturés par les médecins aux cantons respectifs.

L'assurance obligatoire des soins rembourse aux cantons un montant forfaitaire de 17,15 francs par vaccination contre la grippe pandémique (H1N1) 2009. En accord avec la Conférence suisse des directrices et directeurs cantonaux de la santé (CDS) et les représentants du corps médical (Fédération des médecins suisses (FMH) et Conférence des Sociétés cantonales de médecine (CCM)), un prix indicatif de 19,50 francs par vaccination a été convenu pour les vaccinations effectuées dans le cabinet d'un médecin praticien.

### **Déclaration des effets indésirables de la vaccination (EIV)**

Pour surveiller efficacement et en permanence la sécurité des nouveaux vaccins contre la grippe pandémique (H1N1) 2009, Swissmedic a développé un système basé sur Internet pour déclarer les effets indésirables suspectés des vaccinations (EIV) des vaccins contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 (système PaniFlow) [33]. Le lien vers l'adresse Internet de PaniFlow pour les déclarations des EIV est activé sur la page d'accueil de Swissmedic (<http://www.swissmedic.ch/pandemieportal.asp>) depuis le démarrage de la campagne de vaccination.

Les spécialistes sont priés de:

- saisir en ligne via le système PaniFlow tous les EIM respectivement les EIV suspectés pour lesquels un vaccin contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 entre en ligne de compte ;
- envoyer les effets indésirables d'un médicament (EIM) suspectés de tous les autres médicaments, notamment les vaccins contre la grippe saisonnière, les médicaments antiviraux et tous les autres médicaments, aux centres régionaux de pharmacovigilance avec le « formulaire jaune des EIM » usuel.

Conformément à la loi sur les produits thérapeutiques, tous les **EIM resp. EIV graves** sont en principe à déclarer immédiatement, de même que tout **nouvel** effet indésirable. Par grave, il faut entendre des réactions avec un cours léthal ou menaçant la vie, menant à des séquelles permanentes, une malformation congénitale ou hospitalisation, ou qui ont par ailleurs une importance médicale (par ex. non répondeurs). Par nouveau, il faut entendre les complications qui ne sont pas ou insuffisamment mentionnées dans l'information sur les médicaments.

Sont à déclarer toutes les réactions / événements graves ou inhabituelles, indépendamment de l'appréciation d'un lien de causalité avec la vaccination, qui :

- sont survenues dans les 8 semaines après une vaccination
- et
- sont le motif principal d'une consultation médicale
- et
- ne sont pas clairement dues à une autre cause.

### Sont à déclarer en particulier:

- **réactions d'hypersensibilité systémiques prononcées, réactions d'organe (p. ex. convulsions, névrite, arthrite, thrombopénie), toutes formes de maladies autoimmunes, nouvellement apparues ou aggravées, ainsi que les réactions locales étendues (p. ex. tuméfaction dépassant deux articulations ou persistant plus de 6 jours);**
- **flambée inattendue de réactions connues ou inconnues (eu égard à des problèmes de lot possibles).**

**Ne pas déclarer** les réactions bénignes telles que fièvre <39°C, réaction locale limitée, céphalée légère ou sensation de vertige, **sauf** si elles se manifestent **plus fréquemment qu'à l'accoutumée**.

Office fédéral de la santé publique  
Division Maladies transmissibles

Commission fédérale pour les vaccinations

### Références

- 1 Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barré Syndrome with influenza vaccine and influenza-like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 2009;169:382-8.
- 2 Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the U(SA). *Lancet* 2009;374:451-48 (doi:10.1016/S0140-6736(09)61304-0).
- 3 Statement des Paul-Ehrlich-Instituts zu Impfstoffen gegen die pandemische H1N1-Influenza (Schweinegrippe). Gemeinsames Pressebriefing des Paul-Ehrlich-Instituts und des Robert Koch-Instituts am 06.08.09 in Berlin. [http://www.pei.de/cln\\_116/nn\\_1509734/DE/infos/presse/presse-briefing-statement.html](http://www.pei.de/cln_116/nn_1509734/DE/infos/presse/presse-briefing-statement.html).
- 4 Phillips CJ, Matyas GR, Hansen CJ, Alving CR, Smith TC, Ryan MAK. Antibodies to squalene in US navy persian gulf war veterans with chronic multisystem illness. *Vaccine* 2009;27:3921-6.
- 5 Matyas GR, Rao M, Pittman PR et al. Detection of antibodies to squalene. III. Naturally occurring antibodies to squalene in human and ice. *J Immunol Methods* 2004;286:47-67.
- 6 Clark TW, Pareek M, Hoschler K et al. Trial of influenza A (H1N1) 2009 monovalent MF59-adjuvanted vaccine - preliminary report. *N Engl J Med* 2009;361 (10.1056/NEJMoa0907650).
- 7 Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF et al. Response after one dose of a monovalent influenza A (H1N1) 2009 vaccine - preliminary report. *N Engl J Med* 2009;361 (10.1056/NEJMoa0907413).
- 8 European Medicines Agency (EMA). Pandemrix, European Public Assessment Report (EPAR), scientific discussion: <http://www.emea.europa.eu/influenza/home.htm>.
- 9 Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T et al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:580-9.
- 10 Rümke HC, Bayas JM, de Juanes J-R et al. Safety and reactogenicity profile of an adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine in adults within a phase III safety trial. *Vaccine* 2008;26:2378-88.
- 11 Leroux-Roels I, Bernhard R, Gérard P, Dramé M, Hanon E, Leroux-Roels G. Broad clade 2 cross-reactive immunity induced by an adjuvanted clade 1 rH5N1 pandemic influenza vaccine. *PLoS ONE* 2008;3: e1665. doi:10.1371/journal.pone.0001665.
- 12 Ballester A, Garcés-Sánchez M, Planelles-Cantarino MV et al. Pediatric safety evaluation of an AS-adjuvanted H5N1 pre-pandemic candidate vaccine in children aged 3-9 years. Abstract, 13<sup>th</sup> ICID, Kuala Lumpur, Malaysia, June 19-22, 2008.
- 13 Gasparini R, Pozzi T, Montomoli E et al. Increased immunogenicity of the MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a conventional subunit vaccine in elderly subjects. *Eur J Epidemiol* 2001;17:135-40.
- 14 De Donato S, Granoff D, Minutello M et al. Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. *Vaccine* 1999;17:3094-101.
- 15 Minutello M, Senatore F, Cecchinelli G et al. Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza virus vaccine combined with MF59 adjuvant emulsion in elderly subjects, immunized for three consecutive influenza seasons. *Vaccine* 1999;17:99-104.
- 16 Banzhoff A, Nacci P, Podda A. A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: results from an immunogenicity meta-analysis. *Gerontology* 2003;49:177-84.
- 17 European Medicines Agency (EMA). Focetria, European Public Assessment Report (EPAR), scientific discussion: <http://www.emea.europa.eu/influenza/home.htm>.
- 18 Banzhoff A, Gasparini R, Laghi-Pasini F et al. MF59-adjuvanted H5N1 vaccine induces immunologic memory and heterotypic antibody responses in non-elderly and elderly adults. *PLoS ONE* 2009;4:e4384(1-10).
- 19 Galli G, Hancock K, Hoschler K et al. Fast rise of broadly cross-reactive antibodies after boosting long-lived human memory B cells primed by an MF59 adjuvanted prepandemic vaccine. *PNAS* 2009;106:7962-7. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0903181106](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0903181106).
- 20 Ansalidi F, Bacilieri S, Durando P et al. Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza viruses. *Vaccine* 2008;26:1525-9.
- 21 Del Giudice G, Hilbert AK, Bugarini R et al. An MF59-adjuvanted inactivated influenza vaccine containing A/Panama/1999 (H3N2) induced broader5 serological protection against heterovariant influenza virus strain A/Fujian/2002 than a subunit and a split influenza vaccine. *Vaccine* 2006;24:3063-5.

- 22 Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A et al. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. *Pediatr Inf Dis J* 2009;28:563-71.
- 23 Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine* 2009, doi:10.1016/j.vaccine.2009.08.101.
- 24 Schultze V, D'Agosto V, Wack A, Novicki D, Zorn J, Hennig R. Safety of MF59<sup>TM</sup> adjuvant. *Vaccine* 2008;26:3209-22.
- 25 Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001;19:2673-80.
- 26 Frey S, Poland G, Percell S, Podda A. Comparison of the safety, tolerability, and immunogenicity of an MF59-adjuvanted influenza vaccine and a non-adjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults. *Vaccine* 2003;21:4234-7.
- 27 European Medicines Agency (EMA). Optafu, European Public Assessment Report (EPAR), scientific discussion: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/optafu/optafu.htm>.
- 28 Szymczakiewicz-Multanowska A, Groth N, Bugarini R et al. Safety and immunogenicity of a novel influenza subunit vaccine produced in mammalian cell culture. *J Inf Dis* 2009;200:841-8.
- 29 Reisinger KS, Block SL, IzuA, Groth N, Holmes SJ. Subunit influenza vaccines produced from cell culture or in embryonated chicken eggs: comparison of safety, reactogenicity, and immunogenicity. *J Inf Dis* 2009;200:849-57.
- 30 Groth N, Montomoli E, Gentile C, Manini L, Bugarini R, Podda A. Safety, tolerability and immunogenicity of a mammalian cell-culture-derived influenza vaccine: a sequential phase I and phase II clinical trial. *Vaccine* 2009;27:786-91.
- 31 Office fédéral de la santé publique, Groupe de travail Influenza, Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations pour la vaccination contre la grippe (ancien supplément XIII). Berne: Office fédéral de la santé publique, 2007.
- 32 Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Plan de vaccination suisse 2009. Directives et recommandations (ancien supplément VIII). Berne: Office fédéral de la santé publique, 2009.
- 33 Swissmedic. Grippe pandémique (H1N1) 2009 – Déclaration d'effets indésirables pouvant survenir après vaccination contre la grippe (H1N1). *Bull OFSP* 2009;No.43:802-3.
- 34 Doroshenko A, Halperin SA. Trivalent MDCK cell culture-derived influenza vaccine Optafu (Novartis Vaccines). *Expert Rev Vaccines* 2009;8:679-88.
- 35 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). UK Suspected Adverse Reaction Analysis .Swine Flu (H1N1) Vaccines – Celvapan and Pandemrix. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Swinefluinformation/swinefluvaccines/index.htm>.
- 36 Medical Products Agency (Lakemedelsverket). Summary of adverse drug reaction reports in Sweden with Pandemrix (received up to November 10). <http://www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER---2009/Summary-of-ADR-reports-in-Sweden-with-Pandemrix-received-up-to-November-10-/>.
- 37 Swissmedic. Dernières informations dans le cadre de la vigilance concernant les vaccins contre la grippe (H1N1) en Suisse. <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/01046/01055/index.html?lang=fr>