

Avis du Haut conseil de la santé publique relatif à l'utilisation du vaccin MENCEVAX®

Séance du 5 septembre 2008

Le Haut conseil de la santé publique :

- prend acte du retrait du vaccin méningococcique A C Y W₁₃₅ MENOMUNE® dont l'autorisation de mise sur le marché a été abrogée le 6 avril 2008 ;

- prend acte de l'octroi le 19 mai 2008 d'une autorisation de mise sur le marché (par une procédure de reconnaissance mutuelle ayant la Belgique comme état référent) pour le vaccin méningococcique A C Y W₁₃₅ MENCEVAX®. Ce vaccin, enregistré en Belgique en 1982 puis dans 50 autres pays, a fait l'objet d'une modification de fabrication motivant une nouvelle AMM octroyée en Belgique le 5 mars 2007.

Les vaccins MENOMUNE® et MENCEVAX® ont une composition très proche et contiennent notamment la même concentration d'antigènes de *Neisseria meningitidis* de groupe A, C, W₁₃₅ et Y (50 µg/0,5 ml pour chacun). Ils ne diffèrent que dans la composition des excipients (remplacement du lactose par le saccharose et présence de

trometamol à titre de stabilisant). De même, le libellé des indications des deux vaccins est quasi identique : « Immunisation active des adultes, adolescents et enfants de plus de 2 ans contre la maladie méningococcique invasive due aux méningocoques des groupes A, C, W₁₃₅ et Y. MENCEVAX® doit être utilisé selon les recommandations officielles » ;

- a pris connaissance du rapport rédigé par l'Afsaps concernant le vaccin MENCEVAX® à l'occasion de la procédure de reconnaissance mutuelle. Les études ont comparé l'immunogénicité et la tolérance de la formulation actuelle du vaccin (4 groupes de 54 sujets pour les tranches d'âge 2-5 ans, 6-12 ans, 13-17 ans et 18-30 ans) à la formulation ancienne (162 sujets). Ces études démontrent la non-infériorité du vaccin actuel par rapport à la formulation ancienne. Le pourcentage de sujets ayant une réponse vaccinale pour les anticorps contre le sérotype A était significativement plus élevé dans le groupe nouvelle

production que dans le groupe production ancienne. Par ailleurs, les données de pharmacovigilance de la formulation ancienne du vaccin ne montrent pas de signal inquiétant. Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les études avec la formulation actuelle sont des réactions locales habituellement d'intensité modérée. Les réactions générales d'intensité sévère sont peu fréquentes. **En conséquence, le Haut conseil de la santé publique recommande de considérer comme équivalents les vaccins MENOMUNE® et MENCEVAX® et d'appliquer à ce dernier les recommandations antérieures du vaccin MENOMUNE®¹.**

¹ Adultes, adolescents et enfants de plus de 2 ans :
- porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou en properdine ou une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- voyageurs se rendant dans une zone où le risque d'infection à méningocoque W₁₃₅ est avéré ;
- en prophylaxie post-exposition.

Cet avis doit être diffusé dans sa totalité, sans ajout ni modification

Avis du Haut conseil de la santé publique relatif à la menace de pandémie grippale, pertinence de l'utilisation d'un vaccin pré-pandémique dirigé contre le virus grippal A(H5N1)

Séance du 5 septembre 2008

La menace pandémique

La grippe peut se manifester sous forme de pandémie. Il s'agit d'une forte augmentation au niveau mondial, dans l'espace et le temps, du nombre de cas et de leur gravité du fait de l'apparition d'un nouveau sous-type de virus grippal de type A, résultant d'une modification génétique majeure de ce virus, contre lequel la population mondiale n'est pas protégée.

Trois pandémies grippales ont été dénombrées au XX^e siècle : la « grippe espagnole » liée à un virus A(H1N1) en 1918-19, la « grippe asiatique » liée à un virus A(H2N2) en 1957-58 et la « grippe de Hong Kong » liée à un virus A(H3N2) et ayant démarré en 1968¹.

Le virus A(H5N1) circule sous une forme hautement pathogène dans le monde animal depuis 1959. Il s'est manifesté pour la première fois chez l'homme à Hong Kong en 1997 où il a fait la preuve de sa capacité à infecter des humains. Depuis 2003, on assiste à des flambées épidémiologiques brutales et massives d'influenza aviaire² parmi les populations d'oiseaux³, notamment en Asie. Des cas de grippe aviaire sont déclarés depuis le mois de janvier 2004 dans des pays ayant signalé des foyers d'influenza aviaire.

A ce jour, la transmission interhumaine est limitée à de très courtes chaînes épidémiologiques en « cul de sac », le virus n'étant pas correctement adapté à l'homme pour permettre efficacement une telle transmission ; le facteur

de risque majeur de contracter la maladie est essentiellement lié à l'exposition aux oiseaux, vivants ou morts, dans des zones infectées par le virus.

Au total :

- aujourd'hui, la probabilité de survenue d'une pandémie est élevée sans qu'il soit possible d'en prédire la date de survenue et son intensité ;

¹ Les estimations disponibles sur le site de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) indiquent qu'au moins 40 millions de personnes sont décédées de la « grippe espagnole ». Les deux pandémies suivantes ont été beaucoup moins sévères.

² La terminologie adoptée dans ce document est la suivante : « influenza aviaire » s'applique aux infections chez l'oiseau et « grippe aviaire » à celles de l'homme.

³ Depuis le début de l'épidémiologie en décembre 2003, soixante-deux pays ont notifié des infections chez des oiseaux sauvages ou d'élevage. Pour l'année 2007, trente pays, dont cinq nouveaux, ont eu au moins un foyer.

- de même, il est impossible de préciser le sous-type viral qui la déclencherà ;
- la persistance de la circulation du virus A(H5N1) fait craindre l'émergence d'un virus grippal pandémique qui en serait issu ;
- il ne peut être exclu que la pandémie puisse être provoquée par un autre virus influenza (H2, H7 ou H9 par exemple).

Impact d'une pandémie grippale et moyens de réponse possible

L'impact d'une pandémie a été modélisé par plusieurs équipes internationales qui convergent vers des conclusions similaires. La possibilité de contrôler la pandémie à sa source ou de la contenir en limitant son impact nécessite la combinaison de plusieurs stratégies de lutte dès que la transmissibilité du virus dépasse un certain seuil.

Les moyens sanitaires de prévention et de lutte contre une pandémie comprennent entre autres :

- des moyens d'action de type individuel (respect des règles d'hygiène ou port d'équipements de protection par exemple) ou des démarches de type collectif (restriction des regroupements par exemple) [1, 2] ;

- l'utilisation de produits de santé, notamment les antiviraux et la vaccination.

Les antiviraux sont destinés en priorité au traitement curatif. Leur utilisation préventive, en prophylaxie post-exposition, pourra être envisagée dans certains cas (contrôle d'une zone à l'origine de la pandémie, protection des membres du foyer d'un malade ou des personnels de santé exposés sans protection adéquate, etc.).

Il est à noter que :

- l'impact de leur utilisation à grande échelle, notamment chez de jeunes enfants, n'est pas connu compte tenu de leur utilisation limitée en Europe ;
- la recherche d'une efficacité optimale de ces molécules sur la souche pandémique chez les malades pourrait rendre nécessaire l'utilisation de doses plus élevées, d'une voie d'abord parentérale ou d'un traitement prolongé ;
- des phénomènes de résistance sont à prévoir et nécessitent l'acquisition et la mise à disposition de plusieurs molécules. Leur délai d'apparition serait probablement plus rapide en cas de prescription inappropriée, mauvaise observance, mésusage de ces produits ;
- la sanctuarisation d'un stock réservé à un usage curatif limitera leur utilisation en prophylaxie.

Le vaccin est le meilleur moyen de prévention contre la grippe, en termes d'efficacité et de coût, à la fois chez l'homme et chez l'animal.

Les vaccins disponibles chez l'homme, en prévention de la grippe saisonnière, sont, en Europe,

des vaccins inactivés à virus fragmentés ou à antigènes de surface. Leur composition est actualisée à chaque saison en raison de l'évolution antigénique des virus grippaux.

Lors d'une pandémie, il sera essentiel de pouvoir disposer d'un vaccin contre le virus pandémique le plus rapidement possible. Le vaccin utilisable au moment de la pandémie devra comporter dans sa composition la souche en circulation. Ce vaccin dit « pandémique » ne pourra donc être développé que lorsque la souche pandémique aura été isolée, atténuée et transmise aux industriels producteurs (phases 5 ou 6 du plan pandémique de l'OMS⁴). Un délai de plusieurs mois est à prévoir entre le début de la pandémie et la mise à disposition des premiers lots de vaccin pandémique.

Alternativement, dans l'attente de la disponibilité de ce vaccin, des vaccins à usage pré-pandémique dits « pré-pandémiques » ont été développés à partir des souches actuellement en circulation, les souches A/Vietnam/1194/2004(H5N1) de clade 1 et A/Indonesie/05/2005(H5N1) de clade 2⁵.

Place de la vaccination dans les moyens de lutte contre une pandémie

Plusieurs modèles mathématiques ont estimé l'impact des mesures de lutte contre une pandémie, notamment celui de la vaccination [3-8]. Ils concluent à la synergie de la combinaison de plusieurs stratégies dès que le virus dépasse un certain seuil de transmissibilité (R_0 autour de 1,8). Un élément important conditionnant l'impact de ces mesures est la mise en place rapide de chacune des stratégies.

Les modèles ayant étudié la vaccination pré-pandémique [3-4 ; 6-8], même avec des efficacités vaccinales faibles, montrent qu'elle pourrait être intéressante soit en réduisant le nombre de sujets réceptifs en début de pandémie si une partie de la population pouvait être protégée avec une seule dose, soit en accélérant l'acquisition d'une protection si celle-ci ne pouvait être obtenue qu'après la seconde dose. La durée séparant les deux doses n'est pas intégrée aux modèles.

Ces modèles suggèrent par ailleurs que la stratégie de vaccination généralisée avec un vaccin pré-pandémique ne serait efficace que si elle incluait les enfants. Cette stratégie n'est pas envisageable actuellement en raison de l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les enfants.

Les vaccins pré-pandémiques

Dans l'attente du vaccin pandémique, le but de l'utilisation d'un vaccin pré-pandémique est double :

- réaliser une primo-vaccination permettant, lors de l'administration du vaccin pandémique, une réponse immunitaire plus rapide et plus intense des sujets ayant reçu un vaccin pré-pandémique ;
- conférer un certain degré de protection du fait d'une immunité croisée entre la souche vaccinale pré-pandémique et la souche pandémique.

Par définition, un vaccin dit « pré-pandémique » est préparé à partir d'une souche antigéniquement différente du virus pandémique. Il doit de ce fait pouvoir entraîner une réponse immunitaire croisée vis-à-vis de souches de clades différents. Pour relever ce défi, plusieurs laboratoires ont développé des vaccins comportant des adjuvants à base d'émulsion qui contribuent non seulement à majorer la réponse immune, mais également à élargir l'éventail des souches couvertes. Ceci permet de s'affranchir dans une certaine mesure de la contrainte d'une stricte adéquation entre l'antigène vaccinal et le virus circulant. Dans cette approche, les avancées récentes dans la connaissance de la réponse immunitaire humorale et cellulaire (en termes de nature, de durée et d'intensité) ont permis l'enregistrement d'un premier vaccin pré-pandémique (PREPANDRIX® du laboratoire GSK).

Si le virus ne s'éloigne pas trop de sa structure actuelle, ce type de vaccin peut être utilisé pour initier une première immunisation avant l'administration, lors de la pandémie, d'une dose de rappel avec le vaccin pandémique, dès que celui-ci sera disponible.

Le schéma vaccinal comporte deux doses administrées par voie intramusculaire (IM) avec un intervalle d'au moins trois semaines.

Les études d'immunogénicité du vaccin ayant l'AMM, présentées en annexe⁶, montrent notamment :

- un niveau élevé d'anticorps post-vaccinaux ;
- une réactivité croisée des anticorps chez les sujets immunisés entre une souche vaccinale dérivée d'un virus de clade 1 et des virus/antigènes de clade 2 ;
- la fréquence élevée d'induction de cellules mémoire ;
- une persistance des anticorps pendant au moins six mois.

Les études cliniques montrent que la tolérance du vaccin pré-pandémique ayant l'AMM est acceptable chez l'adulte.

⁴ Cf. en annexe 1 la nomenclature des phases de pandémie grippale de l'OMS (tableau).

⁵ Un clade est un groupe de virus génétiquement proches entre eux.

⁶ Cf., en annexe 2A, les critères d'immunogénicité du CHMP (Committee for Human Medicinal Products) de l'EMA (European Medicinal Evaluation Agency) et, en annexe 2B, le résumé des caractéristiques du produit.

Chez l'enfant et les personnes âgées de plus de 60 ans, les études limitées et en cours n'ont pas permis jusque-là d'octroyer une AMM pour les sujets de moins de 18 ans et ceux de plus de 60 ans.

Au total, les données disponibles à ce jour ont permis la délivrance d'une AMM européenne à un vaccin prépandémique pour les sujets âgés de 18 à 60 ans.

Les professionnels et populations les plus exposés au risque

Les stratégies préventives développées dans le Plan national de prévention et de lutte « Pandémie grippale » [1] ont notamment pour objectifs, dans les phases d'alerte pandémique, de protéger, d'une part, les personnes exposées aux sources animales potentiellement contaminées par un virus A(H5N1) (dans les élevages de volailles par exemple) et, d'autre part, les professionnels ayant des contacts avec des malades ou des cas suspects.

Les professionnels de la filière avicole

Les conditions d'exposition, le type de virus en cause et la souche influenza aviaire hautement pathogène jouent un rôle essentiel aussi bien sur le potentiel zoonotique que sur le risque de contamination des professionnels.

Lors de l'épizootie à A(H7N7) en 2003 aux Pays-Bas par exemple, le virus a été détecté chez 86 travailleurs ayant manipulé des volailles infectées et chez trois membres de leurs familles⁷. Une autre étude a montré que, à l'issue de cet épisode, approximativement la moitié des travailleurs exposés aux volailles et la moitié des sujets « contacts sociaux » des personnes infectées avaient des anticorps anti-H7 [10]. Les mesures barrières (masques, lunettes) avaient été particulièrement mal suivies. Leur efficacité n'a pas été démontrée alors que l'oseltamivir a prouvé son efficacité pour la prévention des conjonctivites [11].

Concernant le virus A(H5N1), le risque professionnel a été suggéré dès l'épizootie de Hong Kong en 1997, non seulement pour les éleveurs de volailles et leurs familles mais également pour les vendeurs sur les marchés en gros et au détail [12]. Être en contact avec des oiseaux vivants est un facteur de risque de contamination humaine [13]. Compte tenu des conditions très différentes d'élevage (et par conséquent d'exposition) entre les pays d'Asie et du Moyen-Orient et les pays occidentaux (où le contact avec les oiseaux est plus limité, à la fois dans l'espace et dans le temps), il semble difficile d'extrapoler ces données de la littérature.

Par ailleurs, il ne semble pas exister de données en France sur la prévalence de sérologie positive

au virus Influenza aviaire chez les professionnels de la filière avicole [14].

Au total, les cas de grippe aviaire actuellement recensés dans le monde concernent très souvent des sujets jeunes dont l'exposition, directe et répétée, est essentiellement liée aux oiseaux domestiques.

Les professionnels de santé

En période d'alerte pandémique, après apparition de cas humains sur le territoire, la stratégie de réponse sanitaire du plan national a pour objectif de freiner la propagation du virus par des mesures de santé publique adaptées et notamment la détection et la prise en charge précoce des cas, de préférence en milieu hospitalier.

En période pandémique, l'organisation et l'adaptation du système de soins, au niveau pré-hospitalier et hospitalier, est la clef de voûte de cette stratégie. Les professionnels de santé et de secours qui mettront en œuvre les mesures préconisées seront ainsi particulièrement exposés au risque, et notamment le personnel extrahospitalier.

Le délai séparant la phase 4 confirmée de l'écllosion de la pandémie risquant d'être bref, il apparaît logique d'être prêt à vacciner cette population avec un vaccin prépandémique.

En conséquence, le Haut conseil de la santé publique :

- **ne recommande pas**, dans la situation épidémiologique actuelle, l'utilisation d'un vaccin prépandémique pour les groupes suivants :

- en population générale sur le territoire français⁸ ;

- les personnes se rendant en voyage d'agrément dans les pays touchés par l'influenza aviaire A(H5N1).

- **recommande, dès maintenant** l'utilisation d'un vaccin prépandémique pour les groupes suivants :

- **Exposition sur le territoire français**

- **Les personnels des laboratoires ayant l'autorisation de l'Afssaps de manipuler les virus A (H5N1) ;**

- **En cas de foyers d'influenza aviaire non maîtrisés sur le territoire national, les professionnels de la filière avicole et, dans le cadre de l'AMM, les membres de leur famille résidant sur l'exploitation. Les modalités de mise en œuvre de la vaccination seront adaptées en fonction de la situation géographique et de l'extension de ces foyers.**

Le Haut conseil de la santé publique recommande que l'accès à ces vaccins soit limité

sur le territoire français aux centres de vaccinations internationales.

- **Exposition hors territoire français**

En fonction de la liste des pays touchés par l'épizootie A(H5N1) affectant les oiseaux domestiques et de leur association ou non à des cas humains⁹, la vaccination est à proposer aux individus exposés au risque de par leur activité professionnelle : par contact non évitable avec les oiseaux ou leurs déjections, par manipulation d'échantillons biologiques potentiellement contaminés.

Le Haut conseil de la santé publique recommande, par ailleurs, qu'un stock de vaccin prépandémique soit constitué dès maintenant par les autorités de santé, permettant d'envisager la vaccination prépandémique dès la phase 4 des personnels de santé et de secours nécessaires au maintien de l'organisation des soins et susceptibles d'être en contact fréquent et proche avec des cas humains.

Le Haut conseil de la santé publique rappelle que le degré d'efficacité clinique de la vaccination prépandémique est incertain et qu'elle peut ne procurer qu'une protection incomplète contre le virus pandémique. Les mesures de protection barrière contre le virus devront donc être maintenues (éviter, lavage des mains, port d'appareils de protection respiratoire...), même par les sujets vaccinés.

Enfin, le Haut conseil de la santé publique recommande que la balance bénéfique/risque de la vaccination par un vaccin prépandémique soit évaluée régulièrement par les experts du Comité de lutte contre la grippe en fonction des données nouvelles (sur le risque pandémique - données épidémiologiques et virologiques - et sur les vaccins - données de tolérance et d'immunogénicité) afin de définir le moment où la vaccination d'un ensemble plus large de la population devrait être organisée par les autorités sanitaires.

⁷ Parmi ces cas, soixante-dix-huit ont présenté une conjonctivite isolée, cinq une conjonctivite associée à un syndrome pseudo-grippal et deux un syndrome pseudo-grippal isolé dont un cas s'est compliqué d'une atteinte pulmonaire grave ayant entraîné le décès [9].

⁸ Métropole et départements d'outre-mer (DOM).

⁹ Cette liste, mise à jour régulièrement par l'Institut de veille sanitaire, est disponible sur le site Internet : http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_dossier/informations_pratiques.htm, rubrique « Définition de cas possibles de grippe aviaire H5N1 »

Par ailleurs, dans la perspective de la mise à disposition de nouveaux vaccins, il convient que le Comité de lutte contre la grippe puisse disposer d'un outil d'évaluation (grille d'analyse) permettant aisément d'apprécier l'équivalence entre ces futurs vaccins et le vaccin actuel. Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des autorisations de mise sur le marché.

Références

- [1] Plan national de prévention et de lutte « Pandémie grippale » n° 40/SGDN/PSE/PPS du 9 janvier 2007. <http://www.grippeaviare.gouv.fr> et <http://www.sante-sports.gouv.fr/index.html>
- [2] Bell DM; World Health Organization Writing Group. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerg Infect Dis.* 2006 Jan; 12(1):88-94.
- [3] Germann TC *et al.* Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proc Natl Acad Sci.* 2006 Apr 11; 103(15):5935-40.
- [4] Ferguson NM *et al.* Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006 Apr 26; 442(7101):448-52.
- [5] Carrat F, Luong J, Lao H, Salle A, Lajaunie C, Wackernagel H. A 'small-world-like' model for comparing interventions aimed at preventing and controlling influenza pandemics. *BMC Med.* 2006; 4:26.
- [6] Ciofi degli Atti ML, Merler S, Rizzo C, Ajelli M, Massari M, Manfredi P, *et al.* Mitigation measures for pandemic influenza in Italy: an individual based model considering different scenarios. *PLoS ONE* 2008; 3(3):e1790.
- [7] Rizzo C, Lunelli A, Pugliese A, Bella A, Manfredi P, Tomba GS, *et al.* Scenarios of diffusion and control of an influenza pandemic in Italy. *Epidemiol Infect* 2008 Feb 14; 1-8.
- [8] Kerneis S, Grais RF, Boelle PY, Flahault A, Vergu E. Does the effectiveness of control measures depend on the influenza pandemic profile? *PLoS ONE* 2008; 3(1):e1478.
- [9] Fouchier RA., Schneberger, PM., Rozendaal FW, Broekmen JM., Kemink SA., Munster V. Avian influenza virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101:1356-61.
- [10] Puzelli S., Di Trani L., Fabiani C., Campitelli L., De Marco MA., Capua I., Aguilera JF., Zambon M., Donatelli I. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *J Infect Dis.* 2005; 192 (8), 1318-22.
- [11] Bosman A, Meijer A, Koopmans M. Final analysis of Netherlands avian influenza outbreaks reveals much higher levels of transmission to humans than previously thought. *Euro Surveill.* 2005 Jan 6; 10(1):E050106.2.
- [12] Buxton Bridges C., Katz JM., Seto WH., Chan PK., Tsang D., *et al.* Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis.* 2000; 181 (1):344-8.
- [13] Wang M., Di B., Zhou DH., Zheng BJ., J H., Lin YP., *et al.* 2006. Food markets with live birds as source of avian influenza. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12 (11):1773-5.
- [14] Rapport de l'Afsset « Virus influenza aviaires hautement pathogènes – Eaux », janvier 2007. http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/797583331205000124883232900075/grippe_aviaire.pdf

Annexe 1

Phases de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et situations du plan national de prévention et de lutte contre une pandémie grippale*		
Phases OMS		Plan français
Situations relatives à la maladie animale <i>Période interpandémique OMS</i>		
Phase 1	Absence de circulation de nouveaux virus aviaires hautement pathogènes chez l'animal et l'homme	Situation 1
Phase 2	Épizootie provoquée par un virus hautement pathogène, sans cas humain	Situation 2A : épizootie à l'étranger Situation 2B : épizootie en France
Situations relatives à la maladie humaine <i>Période d'alerte pandémique (pré-pandémie)</i>		
Phase 3	Infection humaine par un nouveau virus (pas de transmission interhumaine ou cas rares et isolés liés à des contacts rapprochés)	Situation 3A : cas humains isolés à l'étranger Situation 3B : cas humains isolés en France
Phase 4	Cas groupés (clusters) de transmission interhumaine limitée et localisée (virus incomplètement adapté à l'homme)	Situation 4A : cas humains groupés à l'étranger, limités et localisés Situation 4B : cas humains groupés en France, limités et localisés
Phase 5	Extension des cas groupés, encore géographiquement localisée (le virus s'adapte à l'homme)	Situation 5A : larges foyers de cas groupés non maîtrisés à l'étranger Situation 5B : larges foyers de cas groupés non maîtrisés en France
<i>Période pandémique OMS</i>		
Phase 6	Forte transmission interhumaine dans la population, extension géographique rapide	Situation 6 : pandémie grippale
<i>Fin de vague pandémique OMS</i>		
Phase 7		Situation 7

* Le plan français présente deux particularités : la distinction selon que les faits se déroulent à l'étranger « A » ou en France « B » et l'individualisation d'une situation 7 de fin de pandémie.

Annexe 2A Critères d'immunogénicité du CHMP

Les critères d'immunogénicité, définis par le CHMP (*Committee for Human Medicinal Products*) de l'EMA (*European Medicinal Evaluation Agency*) et appliqués à l'évaluation des vaccins pandémiques et pré-pandémiques tant au niveau des autorités européennes qu'au niveau de la FDA, sont ceux servant habituellement à l'évaluation et l'enregistrement des vaccins contre la grippe saisonnière : augmentation des GMT (geometric mean titres), taux de séroconversion et taux de séroprotection (tableau).

Critères d'immunogénicité du CHMP	Sujets de plus de 60 ans	
	Sujets de 18 à 60 ans	Sujets de plus de 60 ans
Facteur de séroconversion GMT	≥ 2,5	> 2
Taux de séroconversion	≥ 40 %	> 30 %
Taux de séroprotection*	≥ 70 %	> 60 %

Le **taux de séroconversion** correspond au pourcentage des sujets ayant un titre d'anticorps multiplié par quatre en post-vaccination.

Le **taux de séroprotection** correspond au pourcentage des sujets dont le titre d'anticorps atteint un niveau défini comme protecteur [titre supérieur ou égal au 40^e pour les anticorps détectés en inhibition de l'hémagglutination (IHA)].

Le taux de séroconversion est un indicateur plus sensible mais dont la valeur prédictive de la protection est moins importante que celle de la séroprotection.

Rappel sur les méthodes d'analyse utilisées :

L'inhibition de l'hémagglutination (IHA) utilisant des globules rouges (GR) de dinde ou de poule ou encore de cobaye est une technique courante pour les études portant sur la réponse humorale à la vaccination ou à l'infection grippale. Malheureusement, cette IHA donne de mauvais résultats (manque de reproductibilité, manque de sensibilité notamment) pour la sérologie grippale A(H5N1). Pour pallier ceci, une IHA modifiée utilisant des GR de cheval est mise en œuvre sans avoir de recul sur la signification des titres observés quant à la protection.

La séroneutralisation (SN) est une méthode plus fonctionnelle (plus large), plus difficile à mettre en œuvre mais pour laquelle le seuil de positivité reste arbitraire et variable d'une étude à autre. De plus, les comparaisons de résultats pour une même technique et encore entre techniques sont « hasardeuses ».

Annexe 2B Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Le RCP est disponible sur le site de l'EMA à l'adresse :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/prepandrix/H-822-PI-fr.pdf>

Cet avis doit être diffusé dans sa totalité, sans ajout ni modification