

Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique

Calendrier vaccinal : obligation légale et expertise

La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique qui a créé le Haut conseil de la santé publique (HCSP) précise¹ que « la politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la Santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis du HCSP »².

Le Comité technique des vaccinations (CTV) qui regroupe des experts de différentes disciplines (infectiologie, pédiatrie, microbiologie, immunologie, épidémiologie, santé publique, médecine générale, économie de la santé, sociologie...), comité technique permanent dépendant d'une des commissions spécialisées du HCSP, élabore une proposition de calendrier vaccinal qui est ensuite validée par le Haut conseil de la santé publique.

Le calendrier vaccinal, qui fixe les vaccinations applicables aux personnes résidant en France en fonction de leur âge, résume les recommandations vaccinales « générales ». Il existe en outre des recommandations vaccinales « particulières » propres à des conditions spéciales (risques accrus de complications, d'exposition ou de transmission) ou à des expositions professionnelles. Ces recommandations sont présentées depuis 2009 vaccin par vaccin.

Les missions du CTV sont d'assurer la veille scientifique sur les évolutions et les perspectives en matière de vaccins, d'élaborer la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques et d'études sur le rapport bénéfice-risque individuel et collectif et d'études médico-économiques relatives aux mesures envisagées, de proposer des adaptations en matière de recommandations et d'obligations vaccinales pour la mise à jour du calendrier vaccinal^{3,4}. De plus, les recommandations des experts tiennent compte des orientations générales de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en matière d'élimination de certaines maladies, notamment des objectifs d'élimination de la rougeole en Europe et d'éradication de la poliomyélite dans le monde.

1. Points-clés sur les nouvelles recommandations

Les recommandations vaccinales liées à des voyages et séjours à l'étranger font l'objet d'une publication spécifique dans le BEH « Recommandations sanitaires pour les voyageurs » et ne sont pas incluses dans le calendrier vaccinal 2010.

Le calendrier vaccinal 2010 introduit de nouvelles recommandations qui concernent les vaccinations contre le méningocoque C, les infections invasives à pneumocoque et la rougeole.

Il s'agit pour :

- **les infections invasives à méningocoque C**, de recommander la vaccination systématique à 1 dose des nourrissons âgés de 12 mois à 24 mois et en rattrapage, pour une période transitoire et avec le même schéma, des enfants, adolescents et jeunes adultes jusqu'à l'âge de 24 ans révolus (cf. paragraphe 2.9) ;

- **les infections invasives à pneumocoque** (cf. paragraphe 2.11) :

- du remplacement, dès que possible, du vaccin conjugué 7-valent par le vaccin conjugué 13-valent. Le schéma vaccinal est identique et comporte, chez les enfants de moins de 2 ans sans facteurs de risque, l'administration de 2 doses aux âges de 2 et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 12 mois.

- des adaptations du schéma vaccinal et des rattrapages vaccinaux pendant la période de transition du vaccin conjugué 7-valent vers le vaccin conjugué 13-valent ;

- de la recommandation de vacciner par le vaccin polysaccharidique Pneumo 23® les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus infectés par le VIH ;

- **la rougeole**, de rappeler la nécessité d'appliquer les mesures de vaccination autour des cas de rougeole et celles du rattrapage des enfants, adolescents et adultes jeunes non vaccinés (cf. paragraphe 2.13).

Le chapitre sur la vaccination contre les virus de la grippe rappelle les recommandations existantes de vaccination contre la grippe saisonnière et présente

les modifications apportées aux recommandations existantes, ainsi que les éléments de réflexion en cours pour la vaccination de l'hiver 2010-2011.

2. Recommandations

2.1 Vaccination contre la coqueluche

Recommandations générales

La vaccination contre la coqueluche est pratiquée avec le vaccin acellulaire combiné à d'autres valences. La primovaccination des nourrissons comporte 3 injections à un mois d'intervalle suivies d'un rappel à 16-18 mois. Compte tenu de la persistance d'une incidence élevée des cas de coqueluche observés chez de très jeunes nourrissons contaminés par des adolescents ou de jeunes adultes, un rappel est recommandé, depuis 1998, entre l'âge de 11 et 13 ans et doit être pratiqué en même temps que le 3^{ème} rappel diphtérie, tétanos et poliomyélite à concentration normale (DTCaPolio).

Pour les enfants qui ont échappé à ce rappel à 11-13 ans, un rattrapage sera pratiqué par l'administration d'un vaccin quadrivalent dTcaPolio⁵, à l'âge de 16-18 ans.

Pour les enfants qui ont reçu, hors recommandation, un rappel coquelucheux à l'âge de 5-6 ans, le rappel coquelucheux de 11-13 ans sera

différé et un vaccin quadrivalent dTcaPolio sera proposé à l'âge de 16-18 ans.

En complément de la stratégie dite du cocooning (cf. *infra*), un rattrapage coquelucheux avec le vaccin quadrivalent dTcaPolio sera proposé chez l'adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années, notamment à l'occasion du rappel décennal diphtérie-tétanos-poliomyélite de 26-28 ans.

En l'état actuel des connaissances, notamment sur la durée de protection et la tolérance de doses répétées, **il n'y a pas lieu d'administrer plus d'une dose de vaccin quadrivalent dTcaPolio chez l'adulte.**

Recommandations particulières

La vaccination contre la coqueluche est également recommandée chez les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir (stratégie du cocooning) ainsi que, à l'occasion d'une grossesse, la mise à jour des vaccinations pour les membres de l'entourage familial (enfant qui n'est pas à jour pour cette vaccination, adulte qui n'a pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années), selon les modalités suivantes :

- durant la grossesse pour le père, la fratrie et, le cas échéant, l'adulte en charge de la garde du nourrisson⁶ pendant ses 6 premiers mois de vie ;

- pour la mère, en post-partum immédiat (l'allaitement ne constitue pas une contre-indication à la vaccination anticoquelucheuse).

Chez l'adulte, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent dTcaPolio peut être ramené à 2 ans.

Risques professionnels

La vaccination contre la coqueluche est recommandée pour les **personnels soignants dans leur ensemble**, y compris dans les établissements

¹ Article L.3111-1 du code de la santé publique.

² Pour 2004-2008, des objectifs quantifiés relatifs aux vaccinations sont annexés à la loi : - grippe : atteindre un taux de couverture vaccinale d'au moins 75% dans tous les groupes à risque : personnes souffrant d'une ALD (54% en 2005-2006), professionnels de santé (21% en 2004), personnes âgées de 65 ans et plus (63% en 2005-2006) d'ici à 2008 ; - maladies à prévention vaccinale relevant de recommandations de vaccination en population générale : atteindre ou maintenir (selon les maladies) un taux de couverture vaccinale d'au moins 95% aux âges appropriés en 2008 (de 86 à 98% en 2004).

³ Arrêté du 18 septembre 2007 relatif au Comité technique des vaccinations, publié au JO du 27 septembre 2007.

⁴ Entre deux parutions du calendrier vaccinal, les nouvelles recommandations sont consultables sur le site Internet du HCSP : www.hcsp.fr

⁵ Vaccin dTcaPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et des doses réduites d'antigènes coquelucheux (ca).

⁶ Ces adultes incluent aussi les grands-parents qui gardent occasionnellement leurs petits-enfants.

d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) : vaccination par un vaccin quadrivalent dTcaPolio à l'occasion d'un rappel décennal dTPolio. Cette mesure s'applique aussi aux étudiants des filières médicales et paramédicales.

Est également recommandé le rattrapage **des professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu 3 doses de vaccin coquelucheux** :

- personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons de moins de 6 mois ;
- personnel de la petite enfance.

Pour l'ensemble de ces personnels, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent dTcaPolio peut être ramené à 2 ans. En cas de survenue de cas groupés en collectivité, ce délai peut être ramené à un mois (cf. rapport du HCSP relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche⁷).

Coqueluche

Schéma vaccinal

Primovaccination avec un vaccin combiné : 1 dose à 2, 3 et 4 mois et 1 dose de rappel à 16-18 mois. Rappel ultérieur à 11-13 ans (1 dose avec un vaccin DTcaPolio).

Rappel chez les adultes (1 dose avec un vaccin dTcaPolio) si projet d'être parent, lors d'une grossesse pour l'entourage familial, lors du rappel décennal de 26-28 ans, en l'absence de vaccination par la coqueluche depuis 10 ans.

Remarque : en l'état actuel des connaissances, **il n'y a pas lieu d'administrer plus d'une dose de vaccin quadrivalent dTcaPolio chez l'adulte.**

2.2 Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite

Recommandations générales

La primovaccination, qui comprend 3 injections espacées d'un mois à 2, 3 et 4 mois suivies d'un rappel à l'âge de 16-18 mois, est obligatoire. Les rappels jusqu'à l'âge de 13 ans sont obligatoires pour la poliomyélite⁸. Les rappels contenant les composantes tétanique et diphtérique à concentration normale sont recommandés à 6 ans (DTPolio), à 11-13 ans avec un vaccin contenant de plus la valence coqueluche acellulaire (DTcaPolio).

Les rappels à partir de 16-18 ans et ceux de l'adulte, tous les 10 ans, sont recommandés en utilisant un vaccin combiné tétanique, poliomyélique et diphtérique (ce dernier à concentration réduite, dTPolio). Le vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (dTP) peut être utilisé en cas de pénurie

du vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite, à partir de l'âge de 6 ans⁹.

Risques professionnels¹⁰

Rappel effectué tous les 10 ans avec un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (dTP).

Risques chez les voyageurs

Cf. recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009 ; BEH n°23-24 du 2 juin 2009.

Diphtérie, tétanos, poliomyélite

Schéma vaccinal

Primovaccination avec un vaccin combiné : 1 dose à 2, 3 et 4 mois et 1 dose de rappel à 16-18 mois.

Rappels ultérieurs :

- à 6 ans : 1 dose avec un vaccin DTPolio (en pratique avec le vaccin dTPolio, compte tenu de la pénurie durable en vaccin DTPolio) ;
- à 11-13 ans : 1 dose avec un vaccin DTcaPolio ;
- à 16-18 ans : 1 dose avec un vaccin dTPolio ;
- à 26-28 ans : 1 dose de dTPolio, remplacée par 1 dose de dTcaPolio en l'absence de vaccination par la coqueluche depuis 10 ans ;
- puis 1 dose de dTPolio tous les 10 ans.

2.3 Vaccination contre la fièvre jaune

Recommandations particulières

La vaccination contre la fièvre jaune¹¹ est obligatoire pour les résidents du département de la Guyane.

Risques chez les voyageurs

Cf. recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009 ; BEH n°23-24 du 2 juin 2009.

Fièvre jaune

Schéma vaccinal

Adultes et enfants âgés de 9 mois et plus : 1 dose unique de 0,5 ml du vaccin reconstitué. Durée de validité : 10 ans

2.4 Vaccination contre les virus de la grippe

Les recommandations concernant le vaccin contre le virus A(H1N1)v sont évolutives et font l'objet de recommandations spécifiques non incluses dans le calendrier vaccinal.

2.4.1 Rappel des recommandations de vaccination contre la grippe saisonnière émises pour la saison précédente 2009-2010

Recommandations générales

La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus.

⁹ À ce jour, cette indication a une AMM provisoire.

¹⁰ Vaccinations obligatoires pour les professionnels de santé : personnels visés par l'article L.3111-4 du code de la santé publique (voir l'arrêté du 15 mars 1991 et les deux arrêtés du 6 mars 2007).

¹¹ Il existe d'exceptionnels effets indésirables graves ; une information est disponible sur le site de la société de médecine des voyages (<http://www.medecine-voyages.fr/download.php?id=34>).

Recommandations particulières

La vaccination est recommandée chez les :

- personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois et les femmes enceintes, atteintes d'une des pathologies suivantes : affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ; cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ; néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ; drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ; diabète insulino-dépendant ou non-insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ; déficits immunitaires cellulaires (chez les personnes atteintes par le VIH, l'indication doit être posée par l'équipe qui suit le patient) ;
- personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge ;
- enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique ;
- entourage¹² familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de bronchodysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée (cf. supra).

Risques professionnels

- Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère.
- Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

Grippe saisonnière

Schéma vaccinal

Âge	Dose	Nombre de doses
De 6 mois à 35 mois	0,25 ml	1 ou 2*
De 3 à 8 ans	0,5 ml	1 ou 2*
À partir de 9 ans	0,5 ml	1

* 2 doses à un mois d'intervalle en primovaccination, 1 dose en rappel annuel.

2.4.2 Stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour 2010-2011

En complément des recommandations de la saison 2009-2010, le HCSP/CTV recommande, pour la saison 2010-2011, que soient vaccinées contre la grippe saisonnière :

- les personnes infectées par le VIH¹³, quels que soient leur âge et leur statut immuno-virologique ;
- les personnes séjournant dans un établissement ou service de soins de suite ainsi que dans un

¹² La notion d'entourage comprend le milieu familial (personnes résidant sous le même toit), la nourrice et tous les contacts réguliers du nourrisson.

¹³ Rapport du groupe d'experts 2008 sur la prise en charge médicale des patients infectés par le VIH, sous la direction du Pr. Yeni ; http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/06_Suivi_de_l_adulte_infecte_par_le_VIH.pdf

établissement médico-social d'hébergement¹⁴, quel que soit leur âge.

Les incertitudes et inconnues concernant notamment le devenir du virus A(H1N1)v, les suites de l'épidémie de grippe A(H1N1)2009, l'immunité de la population générale¹⁵, l'efficacité à long terme des vaccins pandémiques, les recommandations de l'OMS pour la composition du vaccin grippal de la saison 2010-2011 dans l'hémisphère Nord impliquent qu'une réflexion sur la meilleure stratégie de vaccination contre la grippe pour l'année 2010-2011 soit menée et qu'un avis soit donné sur la nécessité de modification complémentaire des recommandations de vaccination contre la grippe saisonnière (cf. paragraphe 2.4.1).

L'actualisation éventuelle des recommandations de vaccination contre la grippe saisonnière demande des études et modélisations dont les résultats ne pourront être rendus avant la fin du premier semestre 2010, de sorte que leur intégration dans le calendrier vaccinal ne pourra se faire que dans un second temps.

2.5 Vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b

Recommandations générales

La vaccination, qui comporte 3 injections à un mois d'intervalle suivies d'un rappel à 16-18 mois, est recommandée pour tous les enfants, en combinaison avec les vaccins diphtérique, tétanique, poliomyélique et coquelucheux acellulaire ± hépatite B. Un rattrapage vaccinal peut être effectué jusqu'à l'âge de 5 ans.

Infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b

Schéma vaccinal

Vaccin combiné : 1 dose à 2, 3 et 4 mois et 1 dose de rappel à 16-18 mois.

Rattrapage pour les enfants non vaccinés par un vaccin monovalent ou combiné :

- entre 6 et 12 mois : 2 doses et un rappel ;
- au-delà de 12 mois et jusqu'à 5 ans : 1 seule dose.

2.6 Vaccination contre l'hépatite A

Recommandations particulières

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour les :

- jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire chronique susceptible par un vaccin monovalent ou combiné d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ;
- enfants, à partir de l'âge de un an, nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner ;

- homosexuels masculins.

En présence d'un (ou de plusieurs) cas d'hépatite A confirmé, en complément des mesures d'hygiène et de l'information des sujets contacts, la vaccination est recommandée dans :

- l'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A (ou de toute personne vivant sous le même toit que le cas), afin d'éviter une dissémination intrafamiliale¹⁶. Il est recommandé de vacciner le plus tôt possible, sans examen sérologique préalable et dans un délai maximum de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas, les personnes n'ayant jamais été vaccinées contre l'hépatite A, réunissant toutes les conditions suivantes : nées après 1945, sans antécédent connu d'ictère et n'ayant pas séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité. Si l'une au moins des conditions précédentes n'est pas remplie, une sérologie préalable est fortement recommandée, à la recherche d'anticorps totaux témoins d'une immunité ancienne, à condition que sa réalisation soit compatible avec le délai de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas ;
- des communautés de vie en situation d'hygiène précaire¹⁷. La population exposée, définie par l'investigation épidémiologique¹⁸, sera vaccinée dès l'apparition du premier cas et dans un délai maximum de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques de ce cas, afin d'éviter une extension épidémique au sein de la communauté et une diffusion hors de la communauté.

Risques professionnels

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour les personnels exposés professionnellement à un risque de contamination¹⁹ :

- s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté (par exemple personnels des crèches, assistantes maternelles...) ;
- des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées ;
- en charge de traitement des eaux usées ;
- impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective.

Risques chez les voyageurs

Cf. recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009 ; BEH n°23-24 du 2 juin 2009.

Hépatite A

Schéma vaccinal

1 injection

Rappel : 6 à 12 mois plus tard. Cette 2^{ème} dose peut être administrée jusqu'à 36 mois ou 5 ans, selon la spécialité, après la 1^{ère} injection.

Durée de protection : cf. Guide des vaccinations 2008, p. 224.

¹⁶ Pouvant entraîner notamment des formes potentiellement graves chez l'adulte.

¹⁷ Définie notamment par l'absence de sanitaires individuels, d'accès direct dans le domicile à l'eau potable et de tout à l'égout. Cette situation, dans laquelle l'expérience montre que l'amélioration des mesures d'hygiène sur le court terme est très difficilement réalisable, concerne en particulier les communautés de gens du voyage.

¹⁸ Elle est menée par l'Agence régionale de santé (ARS).

¹⁹ En l'absence de risque majoré d'hépatite A et du fait de l'existence de règles de manipulation des selles dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale, la vaccination contre l'hépatite A n'est pas recommandée pour les personnels y exerçant une activité professionnelle.

2.7 Vaccination contre l'hépatite B

La politique de vaccination contre l'hépatite B en France repose sur deux stratégies :

- l'identification et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition ;
- et, dans la perspective de contrôle à plus long terme de l'hépatite B, la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.

Recommandations générales

Le HCSP/CTV recommande que la vaccination contre l'hépatite B continue de s'appliquer en priorité à tous les nourrissons.

Il recommande aussi que le rattrapage de la vaccination contre l'hépatite B soit poursuivi chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus. Tout enfant ou adolescent âgé de moins de 16 ans, non antérieurement vacciné, devrait se voir proposer la vaccination contre l'hépatite B à l'occasion d'une consultation médicale ou de prévention. Dans ce contexte, pour les adolescents de 11 à 15 ans révolus, un schéma simplifié à 2 injections séparées de 6 mois peut être utilisé (cf. schémas vaccinaux p. 127).

Pour les nourrissons dont les parents préfèrent que la vaccination contre l'hépatite B soit faite en même temps que les autres vaccins, le vaccin combiné hexavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin acellulaire), la poliomyélite (vaccin inactivé), les infections à *Haemophilus influenzae* de type b et l'hépatite B peut être utilisé. Il est alors recommandé l'utilisation du calendrier figurant sur le tableau page 126.

Recommandations particulières

Bien que déjà ciblées par les recommandations générales, les catégories d'enfants et adolescents suivantes sont exposées à un risque particulier qu'il convient de souligner :

- a. enfants et adolescents accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;
- b. enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité. Sont en outre concernés les :

c. nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs : la vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance²⁰, selon un schéma en 3 injections et avec un vaccin autre que HBVAX-PRO® 5 µg²¹, associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs en un autre site. **Un schéma à 4 doses** est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg²⁰ ;

L'efficacité de ces mesures de prévention doit être évaluée par la recherche de l'antigène HBs et le titrage des anticorps anti-HBs, à partir de l'âge de 9 mois, et si possible 1 à 4 mois après la dernière dose vaccinale²¹ ;

²⁰ Circulaire n°DGS/SD5C/DHOS/E2/2004/532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire au cours de la grossesse de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B.

²¹ Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section maladies transmissibles) relatif à la vaccination des nouveau-nés de mère porteuse du virus de l'hépatite B, du 23 juin 2006.

¹⁴ Établissements d'hébergement pour adultes handicapés, pour l'enfance et la jeunesse handicapée ou pour personnes âgées.

¹⁵ C'est-à-dire le nombre de personnes immunisées contre ce virus (celles ayant acquis des anticorps lors des précédentes épidémies, celles ayant été contaminées durant la pandémie 2009 et celles vaccinées par les vaccins pandémiques).

Calendrier de vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons		
Âge	Vaccin	Valences
Deux mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, infections à <i>Haemophilus influenzae</i> b, Hépatite B
Trois mois	Vaccin pentavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, infections à <i>Haemophilus influenzae</i> b
Quatre mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, infections à <i>Haemophilus influenzae</i> b, Hépatite B
Seize à dix-huit mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, infections à <i>Haemophilus influenzae</i> b, Hépatite B

- d. enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ;
- e. personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ;
- f. toxicomanes utilisant des drogues parentérales ;
- g. voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie (cf. *infra*, *Risques chez les voyageurs*) ;
- h. personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie ;
- i. personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques, soit directement (contact direct, projections), soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets) [à titre indicatif et non limitatif sont concernés : les professionnels de santé libéraux, les secouristes, les gardiens de prison, les éboueurs, les égoutiers, les policiers, les tatoueurs²²...] ;
- j. personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe...) ;
- k. entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (personnes vivant sous le même toit) ;
- l. partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ;
- m. personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

La pertinence d'un contrôle de l'immunité pour les personnes vaccinées après l'âge de 25 ans, en dehors des catégories i et j, est à examiner au cas par cas en fonction de l'intensité de l'exposition et de la présence de facteurs de non-réponse à la vaccination.

La pratique de rappels systématiques n'est pas recommandée. Mais ceci ne s'applique pas aux insuffisants rénaux chroniques dialysés et aux personnes immunodéprimées exposées au risque

(après avis d'experts) chez qui une sérologie annuelle est recommandée avec rappel dès que le taux d'anticorps descend au-dessous du seuil protecteur, quel que soit l'âge.

Risques professionnels

L'article L.3111-4 du code de la santé publique (CSP) rend obligatoire la vaccination contre l'hépatite B pour les personnes exerçant une activité professionnelle les exposant à des risques de contamination dans un établissement ou organisme de soins ou de prévention, public ou privé dont la liste est précisée par l'arrêté du 15 mars 1991²³.

Les deux arrêtés du 6 mars 2007²⁴ visent à protéger ces personnels mais également à protéger les patients vis-à-vis de la transmission de ce virus par un soignant qui en serait porteur chronique.

Le premier, relatif à la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé, dresse la liste des études qui imposent une obligation vaccinale pour les étudiants. Cette liste est la suivante :

- professions médicales et pharmaceutiques : médecin ; chirurgien-dentiste ; pharmacien ; sage-femme ;
 - autres professions de santé : infirmier ; infirmier spécialisé ; masseur-kinésithérapeute ; pédicure-podologue ; manipulateur d'électroradiologie médicale ; aide-soignant ; ambulancier ; auxiliaire de puériculture ; technicien en analyses biomédicales.
- Il n'y a plus d'obligation vaccinale contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite à l'entrée dans les filières de formation pour les audioprothésistes, ergothérapeutes, orthophonistes, orthoptistes, psychomotriciens. Il n'en demeure pas moins que les personnes exerçant ces professions peuvent être soumises à l'obligation vaccinale lorsqu'elles les exercent dans l'un des établissements dans lequel le personnel exposé doit être vacciné si le médecin du travail évalue que l'exposition de cette personne au risque le justifie²⁵.

²² Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 15 septembre 2000 concernant les règles de prophylaxie des infections pour la pratique « d'actes corporels » sans caractère médical avec effraction cutanée (tatouage, piercing, dermatographie, épilation par électrolyse, rasage) et avis du Haut conseil de la santé publique du 5 juillet 2007 sur le projet de décret fixant les règles d'hygiène et de salubrité à respecter lors de la pratique du tatouage par effraction cutanée et du perçage.

²³ Cet arrêté a été modifié par l'arrêté du 29 mars 2005 qui complète la liste des autres établissements et organismes par les mots « services d'incendie et de secours ».

²⁴ Arrêté du 6 mars 2007 relatif à la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé, pris en application de l'article L. 3111-4 du code de la santé publique, et arrêté du 6 mars 2007 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 du CSP, parus au JO n°68 du 21 mars 2007.

²⁵ Il convient de rappeler qu'il est impossible de déroger à l'obligation vaccinale contre l'hépatite B. En effet cette obligation vaccinale se justifie à la fois pour protéger les soignants et futurs soignants, en raison des contacts possibles avec des sujets susceptibles d'être porteurs du virus, en particulier dans les établissements de santé, et aussi pour protéger les patients d'une contamination soignant-soigné. Toutefois, un simple stage d'observation dans un établissement de santé ou médico-social ne doit pas donner lieu à la vaccination obligatoire contre l'hépatite B.

Le second, relatif aux conditions d'immunisation²⁶ des personnes visées à l'article L.3111-4 du CSP et abrogeant l'arrêté du 26 avril 1999, indique que :

I - les personnes visées à l'article L.3111-4 sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B si au moins l'une des conditions suivantes est remplie :

- présentation d'une attestation médicale ou d'un carnet de vaccination prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme selon le schéma recommandé²⁷ :
- vaccination avant l'âge de 13 ans, pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, pharmaciens, techniciens en analyses biomédicales ;
- vaccination avant l'âge de 25 ans, pour les aides-soignants, ambulanciers, auxiliaires de puériculture, manipulateurs d'électroradiologie médicale, masseurs-kinésithérapeutes, pédicures-podologues ;
- présentation d'une attestation médicale prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme et d'un résultat, même ancien, indiquant que les anticorps anti-HBs étaient présents à un titre supérieur à 100 mUI/ml²⁸ ;
- présentation d'une attestation médicale prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme et de résultats prouvant que, si des anticorps anti-HBs²⁹ sont présents à une concentration comprise entre 10 mUI/ml et 100 mUI/ml, l'antigène HBs est simultanément indétectable par des méthodes de sensibilité actuellement acceptées.

II - si aucune des conditions ci-dessus n'est remplie et si le titre des anticorps anti-HBs dans le sérum est inférieur à 10 mUI/ml, les mesures à mettre en œuvre sont subordonnées au résultat de la recherche de l'antigène HBs :

- lorsque l'antigène HBs n'est pas détectable dans le sérum, la vaccination doit être faite, ou reprise, jusqu'à détection d'anticorps anti-HBs dans le sérum, sans dépasser 6 injections (soit 3 doses additionnelles à la primo-vaccination). L'absence de réponse à la vaccination n'est définie que par un dosage du taux d'anticorps 1 à 2 mois après la 6^{ème} injection. Dans le cas où la personne aurait déjà reçu 6 doses ou plus sans dosage d'anticorps (schéma ancien avec primo-vaccination et plusieurs rappels à 5 ans d'intervalle), l'indication d'une dose de rappel supplémentaire, suivie 1 à 2 mois après d'une nouvelle recherche d'anticorps, peut être posée par le médecin. En l'absence de réponse à la vaccination, les postulants ou les professionnels peuvent être admis ou maintenus en poste, sans limitation d'activité, mais ils doivent

²⁶ Par ailleurs, une contre-indication à la vaccination contre l'hépatite B correspond de fait à une inaptitude à une orientation vers des professions médicales ou paramédicales dans la mesure où il n'existe pas de poste de travail de soignant qui pourrait être considéré comme n'étant pas à risque d'exposition, sauf s'il s'agit d'un poste exclusivement administratif. Le fait est qu'au cours de leur formation, tous ces futurs professionnels sont amenés à effectuer des stages les mettant dans différentes situations professionnelles, dont la plupart à risque d'exposition aux agents biologiques et au virus de l'hépatite B (Circulaire n°DGS/SD5C/2007/164 du 16 avril 2007).

²⁷ Le schéma à 4 doses recommandé antérieurement convient aussi.

²⁸ En cas de présence conjointe d'anticorps anti-HBc avec des anticorps anti-HBs qui témoignent d'une infection VHB ancienne, la vaccination est inutile.

²⁹ En cas de taux d'anticorps anti-HBs compris entre 10 et 100 mUI/ml et après avoir éliminé la présence de l'antigène HBs, la personne est considérée comme immunisée.

être soumis à une surveillance annuelle³⁰ des marqueurs sériques du virus de l'hépatite B (antigène HBs et anticorps anti-HBs) ;

– si l'antigène HBs est détecté dans le sérum, il n'y a pas lieu de procéder à la vaccination.

Risques chez les voyageurs

Cf. recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009 ; BEH n°23-24 du 2 juin 2009.

Hépatite B

Schémas vaccinaux

En population générale : un schéma préférentiel en 3 injections, qui respecte un intervalle d'au moins 1 mois entre la 1^{ère} et la 2^{ème} injection, et un intervalle compris entre 5 et 12 mois entre la 2^{ème} et la 3^{ème} injection, est recommandé (par exemple schéma 0, 1, 6 mois).

Au-delà des 3 injections de ce schéma initial, les rappels systématiques de vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés que dans des situations particulières.

Pour les adolescents âgés de 11 à 15 ans révolus, non antérieurement vaccinés, la vaccination est réalisée en suivant :

- soit le schéma classique à 3 doses (cf. ci-dessus) ;
- soit un schéma à 2 doses, avec un des deux vaccins ayant l'AMM pour cette indication (ENGERIX B® 20 µg³¹ ou vaccin GENHEVAC B® Pasteur 20 µg) en respectant un intervalle de 6 mois entre les 2 doses, et en l'absence de risque élevé³² d'infection par le virus de l'hépatite B dans les 6 mois qui séparent les 2 injections.

Pour les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs, la vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance³³, selon un schéma en 3 injections (1 dose à 0, 1 et 6 mois) et avec un vaccin autre que HBVAXPRO® 5 µg³⁴, la 1^{ère} dose étant associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs.

Un schéma à 4 doses (1 dose à 0, 1, 2 et 6 mois) est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg³⁴.

Pour certains cas particuliers, un schéma adapté incluant 3 doses rapprochées et une 4^{ème} dose 1 an plus tard, peut être proposé lorsque l'immunité doit être rapidement acquise (étudiants non vaccinés des filières médicales et paramédicales, départ imminent pour un séjour prolongé en zone de moyenne ou de forte endémie).

2.8 Vaccination contre la leptospirose

Risques professionnels

La vaccination est proposée par le médecin du travail, au cas par cas, après évaluation individualisée du risque. La vaccination sera proposée, après s'être assuré de la mise en œuvre des mesures de protection générales et individuelles et après information sur la maladie, les comportements à risque et sur l'efficacité relative du vaccin, aux personnes exerçant une activité professionnelle³⁵ exposant spécifiquement au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs, telle qu'elle peut se présenter dans les cadres suivants :

- curage et/ou entretien de canaux, étangs, lacs, rivières, voies navigables, berges ;
- activités liées à la pisciculture en eaux douces ;
- travail dans les égouts, dans certains postes exposés des stations d'épuration ;
- certaines activités spécifiques en eaux douces pratiquées par les pêcheurs professionnels, plongeurs professionnels, gardes-pêche ;
- certaines activités spécifiques aux COM-ROM (ex DOM-TOM).

Leptospirose

Schéma vaccinal

Deux injections à 15 jours d'intervalle, un rappel 4 à 6 mois plus tard puis tous les 2 ans, si l'exposition persiste.

2.9 Vaccination contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe non B

Recommandations générales

La vaccination systématique avec 1 seule dose de vaccin méningococcique C conjugué est recommandée chez tous les nourrissons âgés de 12 à 24 mois. Durant la période initiale de mise en place de cette stratégie et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus est aussi recommandée selon le même schéma vaccinal à 1 dose.

Recommandations particulières

La vaccination est recommandée pour les groupes à risque suivants :

- les sujets contacts d'un cas d'infection invasive à méningocoque de sérogroupe A, C (non antérieurement vaccinés), Y ou W135³⁶, pour lesquels un vaccin existe. La vaccination doit être alors réalisée au plus tard dans les 10 jours qui suivent l'hospitalisation du cas index ;

³⁵ Avis du CSHPF du 18 mars 2005 relatif aux recommandations pour la prévention de la leptospirose en cas d'activité professionnelle à risque. Voir aussi le rapport : « Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose » (CSHPF, 18 mars 2005), consultable sur le site internet du ministère chargé de la Santé http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_300905_lepto.pdf

³⁶ Circulaire n°DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 : la vaccination sera proposée, même dans le cas où le malade est décédé, aux sujets contacts qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans son entourage proche, c'est-à-dire la communauté de vie : la famille, les personnes vivant sous le même toit, les amis, les voisins de classe...

– les enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

Risques chez les voyageurs

Cf. recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009 ; BEH n°23-24 du 2 juin 2009.

Infections invasives à méningocoque de sérogroupe non B

Vaccins disponibles

et schémas vaccinaux

Le vaccin méningococcique C conjugué permet la vaccination :

- de l'enfant à partir de l'âge de 1 an, de l'adolescent et de l'adulte, avec 1 injection unique ;
- du nourrisson de moins de 1 an, s'il est contact d'un cas, avec 2 doses à au moins 2 mois d'intervalle et un rappel au cours de la deuxième année de vie en respectant un intervalle d'au moins 6 mois après la 2^{ème} dose.

L'utilisation du **vaccin polysidique (non conjugué) tétravalent A, C, Y, W135**³⁷ est recommandée pour les enfants de plus de deux ans souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, selon un schéma d'une dose tous les 3 ans.

2.10 Vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV)

Recommandations générales

La vaccination contre les infections à papillomavirus humains est recommandée pour toutes les jeunes filles âgées de 14 ans, afin de les immuniser avant qu'elles soient exposées au risque d'infection à HPV.

Le HCSP/CTV, dans l'avis du 14 décembre 2007, recommande, dans l'état actuel des connaissances, préférentiellement le vaccin quadrivalent (6, 11, 16, 18) par rapport au vaccin bivalent (16, 18).

Une mesure de rattrapage est prévue et le vaccin est également proposé aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

Recommandations particulières

Chez les jeunes filles devant bénéficier d'une greffe, la vaccination contre les HPV peut être proposée avant l'âge de 14 ans en restant dans la tranche d'âge définie par l'AMM des vaccins disponibles. Le HCSP/CTV recommande que ces sujets puissent bénéficier d'un suivi annuel des taux d'anticorps vaccinaux.

Remarque

La vaccination contre les infections à papillomavirus ne se substitue pas au dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin, y compris chez les femmes vaccinées, mais vient renforcer les mesures de prévention.

³⁷ Cet avis sera révisé lorsqu'un vaccin ACYW135 conjugué sera disponible.

³⁰ Pour les professions pratiquant des actes invasifs telles que définies dans l'avis du CSHPF du 27 juin et 07 novembre 2003.

³¹ Le vaccin ENGERIX B 10 µg n'est pas adapté au schéma vaccinal à 2 doses.

³² Pour les adolescents, il s'agit en particulier de ceux qui sont : accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées, ou dans les institutions psychiatriques, exposés à des relations sexuelles avec des partenaires multiples, toxicomanes utilisant des drogues parentérales, voyageurs ou résidents dans des pays de moyenne ou de forte endémie (après évaluation des risques), susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives, dans l'entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B (famille vivant sous le même toit) ou des partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B.

³³ Circulaire n°DGS/SD5C/DHOS/E2/2004/532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire au cours de la grossesse de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B.

³⁴ Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section maladies transmissibles) relatif à la vaccination des nouveau-nés de mère porteuse du virus de l'hépatite B, du 23 juin 2006.

À partir de 25 ans, toutes les jeunes femmes vaccinées ou non vaccinées doivent continuer à bénéficier du dépistage selon les recommandations en vigueur³⁸.

HPV

Schéma vaccinal

- pour le vaccin quadrivalent, 3 injections administrées à 0, 2 et 6 mois (respectant un intervalle de 2 mois entre la 1^{ère} et la 2^{ème} injection, et un intervalle de 4 mois entre la 2^{ème} et la 3^{ème} injection),
- pour le vaccin bivalent, 3 injections administrées à 0, 1 et 6 mois, respectant un intervalle de 1 mois après la 1^{ère} injection et de 5 mois après la 2^{ème} injection).

2.11 Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

Recommandations générales

La vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent³⁹ est recommandée, dès que possible, à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans, en remplacement du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent⁴⁰ et selon le même schéma vaccinal comportant 2 injections à 2 mois d'intervalle (la 1^{ère} injection dès l'âge de 2 mois) et un rappel à l'âge de 12 mois. Ce rappel peut notamment être réalisé le même jour qu'une dose du vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons ou du vaccin méningococcique C conjugué, en deux sites d'injection différents.

Durant la période de transition du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent vers le 13-valent, pour les enfants âgés de moins de 2 ans (cf. schémas vaccinaux p. 129, tableau 1) :

- ayant débuté leur vaccination avec un vaccin conjugué 7-valent, le remplacement des doses restant à administrer par le vaccin conjugué 13-valent est recommandé ;
- ayant reçu un schéma de vaccination complet (primo-vaccination et rappel) avec le vaccin conjugué 7-valent, 1 dose de rattrapage avec le vaccin conjugué 13-valent est recommandée au moins 2 mois après l'injection de rappel et avant l'âge de 24 mois.

Recommandations particulières

1 - Pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé de contracter une infection invasive à pneumocoque (IIP) (cf. ci-dessous la liste des risques pour les enfants de 2 ans à moins de 5 ans), le maintien d'un schéma vaccinal comprenant 3 injections du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent à 1 mois d'intervalle (la 1^{ère} injection étant faite à l'âge de 2 mois), suivies d'un rappel entre 12 et 15 mois, est recommandé. Durant la période de transition du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent vers le 13-valent :

• **pour les prématurés (cf. schémas vaccinaux p. 129, tableau 2) :**

- ayant débuté leur vaccination avec un vaccin conjugué 7-valent, le remplacement des doses restant à administrer par le vaccin 13-valent est recommandé ;
- ayant reçu un schéma vaccinal complet (primo-vaccination et rappel) avec le vaccin 7-valent, 1 dose de rattrapage par le vaccin conjugué 13-valent est recommandée au moins 2 mois après l'injection de rappel et avant l'âge de 24 mois ;

• **pour les nourrissons à risque élevé d'IIP (cf. schémas vaccinaux p. 129, tableau 3) :**

- ayant débuté leur vaccination avec le vaccin conjugué 7-valent, le remplacement des doses restant à administrer par le vaccin conjugué 13-valent est recommandé, auquel s'ajoute 1 dose supplémentaire du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent réalisée au moins 2 mois après la dernière dose de vaccin conjugué 7-valent et avant l'âge de 24 mois ;
- ayant reçu un schéma vaccinal complet (primo-vaccination et rappel) réalisé en totalité avec le vaccin conjugué 7-valent, 2 doses supplémentaires du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent sont recommandées, effectuées au moins 2 mois après la dernière dose de vaccin 7-valent et avant l'âge de 24 mois.

2 - Pour les enfants âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus), non préalablement vaccinés avant 24 mois et appartenant aux groupes à risque élevé d'IIP suivants (cf. schémas vaccinaux p. 129, tableau 4) :

- asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
- drépanocytose homozygote ;
- infection à VIH ;
- déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à :
 - une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique ;
 - un traitement immunosuppresseur ou une radiothérapie pour néoplasie, lymphome ou maladie de Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe ;
- cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;
- pneumopathie chronique (à l'exception de l'asthme, sauf les asthmes sous corticothérapie prolongée) ;
- brèche ostéoméningée ;
- diabète ;
- candidats à l'implantation ou porteurs d'implants cochléaires.

Le rattrapage vaccinal avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent est recommandé en remplacement du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent et selon le même schéma comportant 2 doses de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la 2^{ème} dose de vaccin conjugué 13-valent.

Durant la période de transition du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent vers le conjugué 13-valent, les enfants âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus) à risque élevé d'IIP et non préalablement vaccinés avant l'âge de 24 mois :

- ayant reçu une vaccination partiellement réalisée avec :

– 1 seule dose de vaccin pneumococcique conjugué 7-valent : la vaccination sera poursuivie avec 1 dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent suivie du vaccin polysidique 23-valent,

– 2 doses de vaccin pneumococcique conjugué 7-valent : la vaccination sera poursuivie par 1 dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent au moins 2 mois après la dernière dose de vaccin 7-valent et suivie d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après ;

• ayant eu une vaccination réalisée en totalité (2 doses de vaccin 7-valent et 1 dose de vaccin 23-valent) : la vaccination sera suivie par 1 dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent au moins 2 mois plus tard.

3 - Pour les adultes et enfants de 5 ans et plus présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'IIP :

- asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
- drépanocytose homozygote ;
- infection à VIH, quel que soit leur statut immunovirologique ;
- syndrome néphrotique ;
- insuffisance respiratoire ;
- insuffisance cardiaque ;
- patients alcooliques avec hépatopathie chronique ;
- personnes ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque ;

la vaccination est recommandée avec le vaccin polysidique 23-valent.

Cette vaccination doit être proposée lors de leur admission dans des structures de soins ou d'hébergement aux personnes ci-dessus qui n'en auraient pas encore bénéficié (voir schémas vaccinaux p. 129).

2.12 Vaccination contre la rage

Recommandations particulières

La vaccination contre la rage est recommandée pour les personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine⁴¹ (chiroptérologues).

Risques professionnels

La vaccination contre la rage est recommandée pour les personnels des services vétérinaires, personnels des laboratoires manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être, équarrisseurs, personnels des fourrières, naturalistes, taxidermistes, gardes-chasse, gardes forestiers, personnels des abattoirs.

Risques chez les voyageurs

Cf. recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009 ; BEH n°23-24 du 2 juin 2009.

Rage

Schéma vaccinal

En pré-exposition : 3 injections aux jours 0, 7 et 21 ou 28. Rappel 1 an plus tard ; puis tous les 5 ans. L'évaluation de la nécessité du traitement en post-exposition et la réalisation de ce traitement ne sont pratiquées que dans les centres de vaccination antirabique.

³⁸ Anaes 2002 : « Un frottis cervico-utérin tous les trois ans après deux frottis initiaux normaux à un an d'intervalle ».

³⁹ Dirigé contre 13 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* : 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F.

⁴⁰ Dirigé contre les 7 sérotypes suivants : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.

⁴¹ Avis du CSHPF – section maladies transmissibles - relatif à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition, au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine (séance du 14 janvier 2005).

Schémas vaccinaux

Pour l'ensemble des enfants jusqu'à l'âge de 2 ans :

- les enfants de 2 à 6 mois : 1 dose de vaccin conjugué 13-valent à 2 mois et à 4 mois avec 1 dose de rappel à 12 mois ;
- les enfants âgés de 7 à 11 mois non vaccinés antérieurement : 2 doses de vaccin conjugué 13-valent à 2 mois d'intervalle et un rappel 1 an plus tard ;
- les enfants âgés de 12 à 23 mois non vaccinés antérieurement : 2 doses de vaccin conjugué 13-valent à au moins 2 mois d'intervalle.

Pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé d'IIP* : 1 dose de vaccin conjugué 13-valent à 2, 3 et 4 mois avec un rappel entre 12 et 15 mois.

Pour les enfants à risque élevé d'IIP âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus), non vaccinés : 2 doses de vaccin conjugué 13-valent à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent⁴² au moins 2 mois après la 2^{ème} dose de vaccin 13-valent.

Pour les adultes à risque élevé et les enfants à risque élevé d'IIP âgés de 5 ans et plus : 1 dose de vaccin polysidique 23-valent tous les 5 ans.

Pendant la période de transition du vaccin conjugué 7-valent vers le vaccin 13-valent :

Tableau 1 : Pour les enfants âgés jusqu'à l'âge de 23 mois

Enfants de moins de 2 ans, sans facteurs de risque	2 mois	4 mois	12 à 15 mois	16 à 23 mois
Schéma partiellement réalisé avec le vaccin 7-valent	7-valent	13-valent	13-valent	
	7-valent	7-valent	13-valent	
Schéma réalisé en totalité avec le vaccin 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	1 dose de 13-valent au moins 2 mois après la dose de rappel de 12-15 mois et avant l'âge de 24 mois

Tableau 2 : Pour les prématurés

Prématurés	2 mois	3 mois	4 mois	12 à 15 mois	16 à 23 mois
Schéma partiellement réalisé avec le 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	13-valent	
	7-valent	7-valent	13-valent	13-valent	
	7-valent	13-valent	13-valent	13-valent	
Schéma réalisé en totalité avec le 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	1 dose de 13-valent au moins 2 mois après la dose de rappel de 12-15 mois et avant l'âge de 24 mois

Tableau 3 : Pour les nourrissons à risque élevé d'IIP

Nourrissons à haut risque	2 mois	3 mois	4 mois	12 à 15 mois	avant 24 mois au moins 2 mois après la dose de rappel à 12-15 mois
Schéma partiellement réalisé avec le 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	13-valent	13-valent
	7-valent	7-valent	13-valent	13-valent	13-valent
	7-valent	13-valent	13-valent	13-valent	13-valent
Schéma réalisé en totalité avec le 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	2 doses de 13-valent avec un intervalle d'au moins 2 mois et avant l'âge de 24 mois

Tableau 4 : Pour les enfants à risque élevé d'IIP âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus)

Enfants âgés de 24 à 59 mois à risque élevé d'IIP	M 0	2 mois plus tard	2 mois plus tard	Au moins 2 mois plus tard
Non vaccinés	13-valent	13-valent	23-valent	
Schéma vaccinal partiellement réalisé	7-valent	13-valent	23-valent	
	7-valent	7-valent	13-valent	23-valent
Schéma vaccinal réalisé en totalité	7-valent	7-valent	23-valent	13-valent

*IIP = Infection invasive à pneumocoque.

2.13 Vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

Recommandations générales

L'augmentation de la couverture vaccinale observée depuis que le vaccin contre la rougeole a été introduit dans le calendrier vaccinal français en 1983 pour tous les nourrissons, a été progressive et s'est accompagnée d'une forte diminution de l'incidence de la rougeole et donc de la probabilité de rencontrer le virus sauvage. Cependant, le taux actuel de couverture vaccinale de 87% pour 1 dose à l'âge de 24 mois⁴³ est encore insuffisant pour éliminer la maladie⁴⁴, et un certain nombre d'adolescents et de jeunes adultes ne sont pas immunisés, ce qui entraîne la survenue d'épidémies de rougeole constatées de façon durable en France depuis le second semestre 2008⁴⁵.

L'augmentation de la couverture vaccinale à 2 doses des enfants avant l'âge de 2 ans (qui doit atteindre au moins 95% pour la 1^{ère} dose et 80 % pour la 2^{ème}), l'administration plus précoce de la 2^{ème} dose et le rattrapage des sujets réceptifs (adolescents et jeunes adultes) devraient permettre à terme l'interruption de la transmission des trois maladies.

Populations concernées

Tous les enfants, à l'âge de 24 mois, devraient avoir reçu 2 doses du vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

La 1^{ère} dose est recommandée à l'âge de 12 mois et la 2^{ème} entre 13 et 24 mois (respecter un délai d'au moins 1 mois entre les deux vaccinations). Cette seconde vaccination ne constitue pas un rappel, l'immunité acquise après une première vaccination étant de longue durée. Elle constitue un rattrapage pour les enfants n'ayant pas séroconverti, pour un ou plusieurs des antigènes, lors de la première vaccination.

La 2^{ème} dose peut être administrée plus tard si elle n'a pu être effectuée au cours de la deuxième année. Les sujets nés depuis 1992 et âgés de plus de 24 mois devraient avoir reçu 2 doses de vaccin trivalent.

Les personnes nées entre 1980 et 1991 n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole devraient recevoir 1 dose de vaccin trivalent.

Recommandations particulières

Il est recommandé d'avancer la 1^{ère} dose de vaccin dès l'âge de 9 mois avec un vaccin trivalent pour les enfants gardés en collectivité ; dans ce cas, l'administration de la 2^{ème} dose du vaccin trivalent est recommandée entre 12 et 15 mois et suffit.

Recommandations autour d'un cas de rougeole

Dans le cadre du plan d'élimination de la rougeole, des mesures préventives vaccinales⁴⁶ pour les personnes potentiellement réceptives⁴⁷ exposées à un cas de rougeole sont recommandées. Ces mesures concernent les contacts autour d'un cas clinique ou confirmé biologiquement pour les contacts proches⁴⁸, et les contacts d'un cas confirmé biologiquement dans les autres collectivités :

- enfants âgés de 6 à 8 mois : 1 dose de vaccin monovalent dans les 72 heures suivant le contage

⁴⁶ Cf. Circulaire DGS/R11/2009/334 du 4 novembre 2009 relative à la transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas de rougeole et la mise en œuvre de mesures préventives autour d'un cas ou de cas groupés : http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/09_334t0pdf.pdf

⁴⁷ Personne sans antécédent certain de rougeole ou n'ayant pas reçu deux doses de vaccin par le passé.

⁴⁸ Entourage familial (personnes de la famille vivant sous le même toit), enfants et adultes de la même section en crèche ou en halte-garderie, enfants et adultes exposés au domicile de garde quand le cas est gardé par une assistante maternelle.

⁴² Dirigé contre 23 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae*.

⁴³ Drees. L'état de santé de la population en France en 2006 - Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 : Objectif 42 - page 138.

⁴⁴ Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France - 2005/2010. Consultable sur le site du ministère de la santé : <http://www.sante-sports.gouv.fr/plan-national-d-elimination-de-la-rougeole-et-de-la-rubeole-congenitale.html>

⁴⁵ BEH n°39-40 (20 octobre 2009) Numéro thématique - Rougeole : données sur une épidémie en France et en Europe en 2008. http://www.invs.sante.fr/beh/2009/39_40/beh_39_40_2009.pdf et InVS. Rougeole : données de déclaration obligatoire de la rougeole - Bilan provisoire au 31/01/2010. http://invs.sante.fr/surveillance/rougeole/donnees/donnees_310110.htm

présumé (dans ce cas, le sujet recevra par la suite 2 doses de vaccin trivalent suivant les recommandations du calendrier vaccinal) ;

- enfants âgés de 9 à 11 mois non encore vaccinés (cf. recommandations particulière) : 1 dose de vaccin trivalent dans les 72 heures suivant le contact présumé, la 2^{ème} dose sera administrée entre 12 et 15 mois,
- personnes âgées de plus de 1 an et nées après 1992 : mise à jour du calendrier vaccinal pour atteindre 2 doses de vaccin trivalent ;
- personnes nées entre 1980 et 1991 : 1 dose de vaccin trivalent, même si la personne avait déjà reçu 1 dose auparavant ;
- personnes nées entre 1965 et 1979, travaillant en crèche, halte-garderie et assistantes maternelles : 1 dose de vaccin trivalent ;
- professionnels de santé (sans antécédent de rougeole ou n'ayant pas reçu 2 doses de vaccin trivalent, quelle que soit leur date de naissance) : 1 dose de vaccin trivalent.

L'administration d'une dose de vaccin, telle que préconisée ci-dessus, réalisée dans les 72 heures qui suivent le contact avec un cas peut éviter de plus la survenue de la maladie. Elle reste préconisée même si ce délai est dépassé. La vaccination anti-rougeoleuse est déconseillée pendant la grossesse ; cependant, une vaccination réalisée accidentellement chez une femme enceinte ne doit pas conduire à un avis d'interruption médicale de grossesse.

Recommandations en situation de cas groupés de rougeole⁴⁹

En situation de cas groupés, des mesures vaccinales particulières et supplémentaires sont proposées. Elles reposent sur la notion qu'en situation épidémique, la plupart des cas sont confirmés épidémiologiquement et que la valeur prédictive positive du diagnostic clinique est plus élevée qu'en situation endémique. La vaccination est ainsi recommandée aux contacts proches et en collectivité sans attendre les résultats de laboratoire.

En plus des recommandations autour d'un cas, les personnes nées entre 1980 et 1991, potentiellement réceptives à la rougeole, doivent compléter leur vaccination jusqu'à obtenir en tout 2 doses de vaccin trivalent. Cette mesure est élargie aux personnes nées entre 1965 et 1979, potentiellement réceptives à la rougeole. De la même manière, l'administration d'une dose de vaccin, telle que préconisée ci-dessus, réalisée dans les 72 heures qui suivent le contact avec un cas, peut éviter de plus la survenue de la maladie. Elle reste préconisée même si ce délai est dépassé. Dans tous les cas, lorsque la situation requiert 2 doses, l'intervalle entre celles-ci sera de 1 mois au moins.

Risque d'exposition à la rubéole

Les femmes nées avant 1980 non vaccinées contre la rubéole, pour qui la vaccination contre la rubéole est recommandée, doivent recevoir 1 dose de vaccin trivalent (rougeole, rubéole, oreillons) au lieu d'un vaccin rubéoleux seul. Cette vaccination peut être pratiquée lors d'une consultation de contraception

ou pré-nuptiale par exemple. Les sérologies pré-vaccinales et post-vaccinales ne sont pas utiles. Si les résultats d'une sérologie confirmant l'immunité de la femme vis-à-vis de la rubéole sont disponibles, il n'est pas utile de la vacciner. Il n'y a pas lieu de revacciner des femmes ayant reçu 2 vaccinations préalables, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée.

Pour les femmes dont la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination ne pouvant être pratiquée pendant la grossesse, elle devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité⁵⁰, ou à défaut au plus tôt après la sortie.

Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les 2 mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

Risques professionnels (Rougeole)

Les personnes nées avant 1980 non vaccinées et sans antécédents de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rougeole grave, doivent recevoir 1 dose de vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole. Au contact d'un cas, il est recommandé l'administration d'une dose de vaccin trivalent à tous les personnels susceptibles d'être ou d'avoir été exposés pour lesquels il n'existe pas de preuve biologique de rougeole antérieure ou qui n'ont pas reçu auparavant une vaccination complète à 2 doses. Cette vaccination, si elle est réalisée dans les 72 heures qui suivent un contact avec un cas, peut éviter la survenue de la maladie. Elle reste préconisée même si ce délai est dépassé.

Risques chez les voyageurs

Cf. *recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009* ; BEH n°23-24 du 2 juin 2009.

Rougeole, oreillons, rubéole

Schémas vaccinaux

- Enfants âgés de 12 à 24 mois : 1 dose du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole à 12 mois et une 2^{ème} dose entre 13 et 24 mois.
- Pour les enfants accueillis en collectivité avant l'âge d'un an : 1 dose de vaccin trivalent à 9 mois et une 2^{ème} dose entre 12 et 15 mois.
- Les sujets nés depuis 1992 et âgés de plus de 24 mois : 2 doses de vaccin trivalent.
- Les personnes nées entre 1980 et 1991 n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole, quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies : 1 dose de vaccin trivalent.

2.14 Vaccination contre la tuberculose

Depuis la publication du décret de suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des

enfants et des adolescents et de la circulaire d'application⁵¹, la vaccination par le BCG ne peut plus être exigée à l'entrée en collectivité mais fait l'objet d'une recommandation forte pour les enfants à risque élevé de tuberculose.

Recommandations particulières

Pour les enfants exposés à un risque élevé de tuberculose, la vaccination par le BCG est recommandée dès la naissance. Les nourrissons de moins de 3 mois sont vaccinés par le BCG sans test tuberculinique préalable. Chez les enfants à risque non vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine préalable à la vaccination doit être réalisée à partir de l'âge de 3 mois pour éviter de vacciner un enfant qui aurait été contaminé. La vaccination ne s'applique qu'aux personnes ayant une intradermoréaction à la tuberculine négative. Seule la forme intradermique du BCG est disponible en France.

Les contre-indications médicales temporaires à la vaccination BCG sont constituées par les dermatoses étendues en évolution et les contre-indications définitives par les déficits immunitaires congénitaux ou acquis, notamment dus au VIH⁵².

Sont considérés comme enfants à risque élevé les enfants qui répondent au moins à l'un des critères suivants :

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
- enfant résidant en Île-de-France ou en Guyane ;
- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux, notamment enfant vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME, ...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

Les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse, selon les estimations de l'OMS, et en tenant compte de certaines imprécisions liées aux difficultés du recueil fiable des données épidémiologiques dans certains pays, sont :

- le continent africain dans son ensemble ;
 - le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et Moyen-Orient ;
 - les pays d'Amérique Centrale et du Sud ;
 - les pays d'Europe Centrale et de l'Est y compris les pays de l'ex-URSS ;
 - dans l'Union européenne : Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie.
- Rappel :** la revaccination par le BCG en population générale et chez les professionnels exposés à la

⁴⁹ Survenue de 3 cas ou plus de rougeole parmi lesquels au moins 1 cas a été confirmé biologiquement, dans une même zone géographique et sur une période de temps limitée. Le nombre est ramené à 2 cas ou plus si les cas fréquentent une même collectivité (école, colonie de vacances, crèche...).

⁵⁰ Cette vaccination peut être pratiquée par les sages-femmes : voir arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer (publié au JO n°78 du 3 avril 2005 : http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20050403&numTexte=12&pageDebut=06061&pageFin=06061).

⁵¹ Circulaire n°DGS/R11/ 2007/318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et des adolescents.

⁵² Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques (JO n°174 du 29 juillet 2004).

tuberculose, n'est plus indiquée depuis 2004⁵³. En conséquence, l'IDR à la tuberculine à 5 Unités (Tubertest®) n'a pas lieu d'être pratiquée à titre systématique, notamment après la vaccination par le BCG. Elle doit être pratiquée :

- 1 - pour vérifier l'absence de tuberculose avant vaccination, excepté chez les nourrissons de moins de 3 mois qui sont vaccinés sans test préalable ;
- 2 - au cours des enquêtes autour d'un cas de tuberculose ;
- 3 - comme aide au diagnostic de la tuberculose ;
- 4 - comme test de référence dans le cadre de la surveillance des professions énumérées aux articles R.3112-1 et R.3112-2 du CSP.

Risques professionnels⁵⁴

Une IDR à 5 Unités de tuberculine liquide est obligatoire pour certaines études et professions. Le résultat de sa mesure doit être noté, il servira de test de référence.

Une vaccination par le BCG, même ancienne, sera exigée à l'embauche. Sont considérées comme ayant satisfait à l'obligation vaccinale par le BCG :

- les personnes apportant la preuve écrite de cette vaccination ;
- les personnes présentant une cicatrice vaccinale pouvant être considérée comme la preuve de la vaccination par le BCG⁵⁵.

Risques chez les voyageurs

Cf. recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009 ; BEH n°23-24 du 2 juin 2009.

⁵³ Décret n°2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant les articles R. 3112-2 et R. 3112-4 du code de la santé publique (JO n°152 du 2 juillet 2004). Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculins (JO n°174 du 29 juillet 2004), Circulaire n°DGS/SD5C/2004/373 du 11 octobre 2004 relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et à la pratique des tests tuberculins.

⁵⁴ Vaccinations obligatoires pour les étudiants, personnels des établissements de santé et autres établissements, services et structures visés par les articles L.3112-1, R.3112-1 et R.3112-2 du Code de la santé publique.

⁵⁵ Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculins, qui détermine les conditions dans lesquelles la cicatrice pourra être considérée comme une preuve d'une vaccination par le BCG.

http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20040729&numTexte=48&pageDebut=13511&pageFin=13512

Tuberculose

Schéma vaccinal

Pour les enfants à risque :

- de la naissance à l'âge de 2 mois révolus : 0,05ml de BCG par voie intradermique sans IDR préalable ;
- entre 3 et 12 mois : 0,05ml de BCG par voie intradermique après IDR négative ;
- après l'âge de 1 an : 0,1 ml de BCG après IDR négative.

2.15 Vaccination contre la typhoïde

Risques professionnels

La vaccination contre la typhoïde est obligatoire pour les personnels de laboratoire d'analyses de biologie médicale, visés par l'article L.3111-4 du CSP. Cette obligation ne concerne que les personnels exposés au risque de contamination (soit essentiellement les personnes qui manipulent des selles).

Risques chez les voyageurs

Cf. recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009 ; BEH n°23-24 du 2 juin 2009.

Typhoïde

Schéma vaccinal

Une injection puis une revaccination tous les 3 ans.

2.16 Vaccination contre la varicelle

Recommandations particulières

Dans son avis du 5 juillet 2007, le HCSP/CTV n'a pas recommandé, dans une perspective de santé publique, la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois.

La vaccination contre la varicelle est recommandée pour :

- les adolescents de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas ;
- les femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, et sans antécédent clinique de varicelle ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué ;

– les femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) dans les suites d'une première grossesse ;

– les adultes de plus de 18 ans exposés à la varicelle, immunocompétents sans antécédent de varicelle ou dont l'histoire est douteuse (le contrôle de la sérologie étant facultatif), dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient avec éruption ;

– toute personne sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées (les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours) ;

– les enfants candidats receveurs, dans les 6 mois précédant une greffe d'organe solide, sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, (avec 2 doses à au moins 1 mois d'intervalle, et en pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe).

Toute vaccination chez une jeune femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et, selon les données de l'AMM, une contraception efficace de 3 mois est recommandée après chaque dose de vaccin.

Risques professionnels

La vaccination contre la varicelle est recommandée pour les personnes sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions suivantes :

- professionnels en contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment) ;
- professions de santé en formation (à l'entrée en première année des études médicales ou paramédicales), à l'embauche ou à défaut déjà en poste, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immunodéprimés, services de gynéco-obstétrique, néonatalogie, pédiatrie, maladies infectieuses, néphrologie).

Les sujets vaccinés seront informés de la nécessité d'une éviction de 10 jours en cas de rash généralisé.

Varicelle

Schéma vaccinal

Deux doses avec un intervalle d'au moins 1 mois entre la 1^{ère} et la 2^{ème} dose.

Pour information : autres vaccins ayant fait l'objet d'un avis du HCSP

Vaccination contre l'encéphalite à tiques

Le CTV/HCSP a estimé, au vu des données présentées par l'Institut de veille sanitaire et par le Centre national de référence, qu'il n'y avait pas lieu de recommander cette vaccination aux personnes résidant en France comme prévention de l'encéphalite centre-européenne à tiques. (*Cf. recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009 ; BEH n°23-24 du 2 juin 2009*).

Vaccination contre les infections à rotavirus

Dans son avis du 22 septembre et 5 décembre 2006, le CTV/CSHPF ne recommande pas la vaccination antirotavirus systématique pour les nourrissons de moins de 6 mois. En revanche, il recommande de mettre en œuvre des actions nécessaires à une prise en charge optimale des gastro-entérites aiguës du jeune enfant et qui pourra être intégrée, le cas échéant, dans un plan « maladies infectieuses ». Cet avis est en cours de réévaluation par le HCSP.

Vaccination contre le zona

Le CSHPF, dans son avis du 22 septembre et du 5 décembre 2006, ne recommande pas, dans l'état actuel des connaissances, la vaccination large par le vaccin contre le zona, et reconsidèrera sa position dès que des données seront disponibles sur son efficacité à long terme et sur l'intérêt d'un éventuel rappel vaccinal.

3. Calendrier vaccinal 2010 – Tableaux synoptiques

3.1 Tableau des vaccinations recommandées chez les enfants et adolescents

	Vaccins contre	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	12 mois	16-18 mois	2 ans	6 ans	11-13 ans	14 ans	16-18 ans
RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES	Diphtérie (D), Tétanos (T) Polio		DT Polio	DT Polio	DT Polio		DT Polio		DT ¹ Polio	DT Polio		dt ² Polio
	Coqueluche acellulaire (Ca)		Ca	Ca	Ca		Ca			Ca		
	Haemophilus influenzae b (Hib)		Hib	Hib	Hib		Hib					
	Hépatite B (Hep B)		Hep B		Hep B		Hep B					
	Méningocoque C						1 dose					
	Pneumocoque (Pn conj ³)		Pn conj		Pn conj	Pn conj						
	Rougeole(R) Rubéole (R) Oreillons (O)					1 ^{ère} dose (à 9 mois si collectivité)	2 ^{ème} dose entre 13 et 23 mois (de 12 à 15 mois si collectivité)					
RATRAPAGE	Papillomavirus humains (HPV)										3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2 mois, 6 mois (filles)	
	Coqueluche acellulaire (ca)											1 dose dTcaPolio ⁴ si non vacciné à 11- 13 ans
	Hépatite B											
	Méningocoque C											
	Papillomavirus humains (HPV)											
	R R O											
POPULATIONS PARTICULIÈRES ET À RISQUE	BCG											
	Grippe											
	Hépatite A											
	Hépatite B											
	Méningocoque C											
	Pneumocoque											
	Varicelle											
1 dose recommandée dès la naissance si enfant à risque élevé de tuberculose ⁸												
1 dose annuelle si personne à risque ⁹ , à partir de l'âge de 6 mois												
2 doses selon le schéma 0, 6 mois si exposition à des risques particuliers ¹⁰ , à partir d'1 an												
1 dose ou 2 doses (plus rappel) selon l'âge, si exposition à un risque particulier ¹³												
Si risque ¹⁴ : 1 dose de Pn conj à 2, 3 et 4 mois												
Si personne à risque : – entre 24 à 59 mois ¹⁵ ; 2 doses de Pn conj et 1 dose de Pneumo 23, si non vaccinés antérieurement – à partir de 5 ans ¹⁶ ; 1 dose de Pneumo 23 tous les 5 ans												
2 doses ¹⁷ selon un schéma dépendant du vaccin utilisé, chez des enfants au contact de personnes à risque ou candidats à une greffe												
2 doses chez adolescents ¹⁸ de 12 à 18 ans sans antécédent et sérologie négative (sérologie facultative)												

Nota bene : les vaccins indiqués sur fond rose existent sous forme combinée.

3.1 Tableau des vaccinations recommandées chez les enfants et adolescents

- 1 Le vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (dTPolio) peut être utilisé en cas de pénurie du vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite, à partir de l'âge de 6 ans (AMM provisoire).
- 2 dTPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite avec une dose réduite d'anatoxine diphtérique (d).
- 3 Pn conj : vaccin pneumococcique conjugué 13-valent en remplacement, dès que possible, du vaccin conjugué 7-valent.
- 4 dTcPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).
- 5 Ce schéma vaccinal à 2 doses n'est possible qu'avec les vaccins ayant l'AMM pour cette indication (Engerix B® 20 µg ou Genhevac B® Pasteur 20 µg) en respectant un intervalle de 6 mois entre les 2 doses. Le vaccin Engerix B® 10 µg n'est pas adapté au schéma vaccinal à 2 doses.
- 6 Durant la période initiale de mise en place de la vaccination systématique des nourrissons de 12 à 24 mois, et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, une vaccination de rattrapage selon le même schéma vaccinal à 1 dose est aussi recommandée jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.
- 7 La vaccination est recommandée chez les jeunes femmes n'ayant pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.
- 8 Les enfants à risque élevé de tuberculose répondent à l'un des critères suivants : nés dans un pays de forte endémie tuberculeuse ; dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ; devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ; ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ; résident en Ile-de-France ou en Guyane ; dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux, notamment enfants vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME, ...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.
- 9 Sont concernés : a/ les enfants à partir de l'âge de 6 mois s'ils sont atteints des pathologies spécifiques suivantes : affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ; cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ; néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ; drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose ; diabète insulino dépendant ou non-insulino dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ; déficits immunitaires cellulaires (y compris infection à VIH), ou dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique ; b/ l'entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois avec des facteurs de risque de grippe grave.
- 10 Sont concernés : a/ les jeunes de plus de un an séjournant dans des structures collectives pour l'enfance et la jeunesse handicapée ; b/ les enfants atteints de mucoviscidose ou d'une maladie chronique du foie ; c/ les enfants des familles dont l'un au moins des membres est originaire d'un pays de haute endémicité et susceptibles d'y séjourner ; d/ les sujets dans l'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A.
- 11 A la naissance pour les enfants nés de mère Ag HBs positif : vaccination dans les 24 heures qui suivent la naissance avec un vaccin autre que HBVAX Pro® 5µg et immunoglobulines anti-HBs administrées simultanément en des points différents. Deuxième et troisième doses respectivement à 1 et 6 mois d'âge. Schéma en 4 doses (0-1-2-6 mois) pour les prématurés < 32 semaines ou de moins de 2kg. L'efficacité de cette prévention doit être évaluée à partir de l'âge de 9 mois par une recherche d'antigène et anticorps anti-HBs, au mieux 1 à 4 mois après la dernière dose vaccinale.
- 12 Sont exposés à un risque particulier les adolescents : a/ accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; b/ accueillis dans les institutions psychiatriques ; c/ ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ; d/ voyageurs ou résidents dans des pays de moyenne ou forte endémie (après évaluation des risques) ; e/ toxicomanes utilisant des drogues parentérales ; f/ susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe...); g/ entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ; h/ partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs.
- 13 La vaccination est recommandée pour les sujets non vaccinés contacts d'un cas d'infection invasive, les enfants aspléniques ou ayant un déficit en complément ou en properdine ; selon le schéma suivant : pour les nourrissons entre l'âge de 2 mois et 1 an, 2 doses à au moins 2 mois d'intervalle et 1 rappel entre 12 et 24 mois ; pour les sujets à partir de l'âge d'1 an : 1 dose.
- 14 Une dose complémentaire de vaccin pneumococcique conjugué est recommandée à 3 mois (avec un rappel entre 12 et 15 mois) pour les prématurés et les nourrissons à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque (c'est-à-dire présentant l'une des affections suivantes : asplénie fonctionnelle ou splénectomie ; drépanocytose homozygote ; infection par le VIH ; déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique, à un traitement immunosuppresseur ou une radiothérapie pour néoplasie, lymphome ou maladie de Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe ; cardiopathie congénitale cyanogène ; insuffisance cardiaque ; pneumopathie chronique (à l'exception de l'asthme, sauf les asthmes sous corticothérapie prolongée) ; brèche ostéoméningée ; diabète).
- 15 Pour les enfants à risque de 24 à 59 mois (cf ci-dessus note n°14) non préalablement vaccinés, la vaccination pneumococcique est recommandée selon le schéma suivant : 2 doses de vaccin conjugué Pn13 à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la 2^{ème} dose de vaccin conjugué.
- 16 A partir de 5 ans, sont considérés comme à risque élevé d'infections à pneumocoque les personnes atteintes de : a/ asplénie fonctionnelle ou splénectomie ; b/ drépanocytose homozygote ; c/ infection à VIH ; d/ syndrome néphrotique ; e/ insuffisance respiratoire ; f/ insuffisance cardiaque ; g/ antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.
- 17 Le schéma vaccinal est de 2 doses espacées de 4 à 8 semaines ou de 6 à 10 semaines selon le vaccin utilisé, quel que soit l'âge ; recommandé chez des enfants, sans antécédent de varicelle et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées ou candidats receveurs d'une greffe d'organe.
- 18 La vaccination contre la varicelle chez une adolescente en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et une contraception efficace de 3 mois est recommandée après chaque dose de vaccin.

3.2 Tableau des vaccinations recommandées chez les adultes en dehors des vaccinations liées à des risques professionnels

	Vaccins contre	18-23 ans	24 ans	26-28 ans	30-45 ans	46-64 ans	≥ 65 ans	
Recommandations générales	Diphtérie (d) Tétanos (T) Poliomyélite (Polio)			1 dose dTPolio ¹ Substituer par 1 dose dTcaPolio ⁴ si pas de vaccination coqueluche depuis 10 ans	1 dose dTPolio tous les 10 ans			
	Coqueluche acellulaire (ca)							
	Grippe							1 dose annuelle
	Coqueluche							
Rattrapage	Méningocoque C	1 dose ²						
	Papillomavirus humains (HPV)	3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2, 6 mois (jeunes femmes de 18 à 23 ans ³)						
	Rougeole (R) Rubéole (R) Oreillons (O)	1 dose chez les personnes âgées de 18 à 30 ans non vaccinées contre la rougeole						
	Rubéole				1 dose de RRO chez les femmes non vac- cinnées			
Populations particulières et à risque	Coqueluche acellulaire (ca)	Les adultes ayant le projet d’être parent (cocooning), les membres de la famille lors d’une grossesse et la mère en post-partum, (délai minimal de 2 ans entre 1 dose de dTPolio et 1 dose de dTcaPolio)						
	Grippe	1 dose annuelle si risque particulier ⁵						
	Hépatite A	2 doses selon le schéma : 0, 6 mois si exposition à un risque particulier ⁶						
	Hépatite B	3 doses selon le schéma : 0, 1, 6 mois si exposition à un risque particulier ⁷						
	Pneumocoque (vaccin Pn23)	1 dose tous les 5 ans si personne à risque élevé d’infection invasive à pneumocoque ⁸						
	Varicelle	2 doses ⁹ si risque particulier						

1 dTPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyéélite avec une dose réduite d'anatoxine diphtérique (d).

2 Durant la période initiale de mise en place de la vaccination systématique des nourissons de 12 à 24 mois et, en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, une vaccination de rattrapage selon le même schéma vaccinal à une dose est aussi recommandée jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.

3 La vaccination est recommandée chez les jeunes femmes n'ayant pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

4 dTcaPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyéélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).

5 Pour les adultes, y compris les femmes enceintes, s'ils sont atteints de pathologies spécifiques : affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ; cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ; néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ; drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose ; diabète insulino-dépendant ou non-insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ; déficits immunitaires cellulaires (y compris infection à VIH). Pour l'entourage familial des nourissons âgés de moins de 6 mois avec des facteurs de risque ainsi que pour les personnes séjournant dans un établissement médico-social d'hébergement, quel que soit leur âge.

6 Sont concernés : a/ les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; b/ les personnes exposées à des risques particuliers : patients atteints de mucoviscidose, infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie (notamment dues au virus de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ; c/ les homosexuels masculins.

7 Sont concernés : a/ les personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe...); f/ l'entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ; g/ les partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ; h/ les personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

8 Sont concernées les personnes avec : a/ asplénie fonctionnelle ou splénectomie ; b/ drépanocytose homozygote ; c/ infection à VIH ; d/ syndrome néphrotique ; e/ insuffisance respiratoire ; f/ insuffisance cardiaque ; g/ patients alcooliques avec hépatopathie chronique ; h/ des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.

9 Le schéma vaccinal est de 2 doses espacées de 4 à 8 semaines ou de 6 à 10 semaines selon le vaccin utilisé, quel que soit l'âge. La vaccination est recommandée chez les personnes sans antécédent de varicelle (contrôle sérologique possible) : en contact avec des personnes immunodéprimées, chez les femmes en âge de procréer ou dans les suites d'un accouchement et chez les adultes de plus de 18 ans dans les 3 jours qui suivent une exposition à la varicelle. La vaccination chez une femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et une contraception efficace de 3 mois est recommandée après chaque dose de vaccin.

3.3 Calendrier de rattrapage des vaccinations recommandées de base pour les enfants à partir d'un an, les adolescents et les adultes JAMAIS VACCINÉS

Âge des personnes Jamais vaccinées		Vaccins contre	Personnes concernées	Nombre de doses	Schémas de vaccination et délais minimum entre les doses	Rappel suivant
1 - 5 ans						
		Diphtérie (D), Tétanos (T), Polio Coqueluche acellulaire (Ca)	Tous	4	0, 2 mois, 8–12 mois	6-7 ans (ou ≥ 2 ans après le premier rappel)
		<i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)	Tous	1		
		Hépatite B	Tous	3	0, 1 ou 2 mois, 6 mois	
		Méningocoque C conjugué	Tous	1		
		Pneumocoque (vaccin conjugué)	Enfants âgés de 12 à 23 mois	2	0, 2 mois (intervalle d’au moins 2 mois entre les doses)	
		Rougeole (R), Rubéole (R), Oreillons (O)	Tous	2	0, 1 mois	
6 - 10 ans						
		D T Polio Coqueluche acellulaire (Ca)	Tous	4	0, 2 mois, 8-12 mois	11-13 ans (ou ≥ 2 ans après le premier rappel)
		Hépatite B	Tous	3	0, 1 ou 2 mois, 6 mois	
		Méningocoque C conjugué	Tous	1		
		R R O	Tous	2	0, 1 mois	
11 - 15 ans						
		D T Polio Coqueluche acellulaire (Ca)	Tous	3	0, 2 mois, 8-12mois	Tous les 10 ans : dTPolio, 1 dose avec Ca
		Hépatite B	Tous	2	0, 6 mois	
		Méningocoque C conjugué	Tous	1		
		Papillomavirus (HPV)	Toute jeune fille de 14 à 15 ans selon critères	3	0, 1 ou 2 mois, 6 mois	
		R R O	Jusqu'à 17 ans d'âge	2	0, 1 mois	
≥ 16 ans						
		d T Polio (d) ¹ 1 ^{ère} dose avec ca ²	Tous	3	0, 2 mois, 8-12 mois	Tous les 10 ans : dTPolio
		Méningocoque C conjugué	Tous jusqu'à l'âge de 24 ans révolus	1		
		Papillomavirus (HPV)	Jeunes femmes de 16 à 23 ans selon critères	3	0, 1 ou 2 mois, 6 mois	
		R R O	De 18 à 30 ans d'âge	1		
		R R O	Femmes de 30 à 45 ans	1		

1 dTPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite avec une charge réduite d'anatoxine diphtérique (d)

2 dTcaPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).

3.4 Vaccinations en milieu professionnel – Tableau synoptique

Sont concernés les milieux professionnels dans lesquels les travailleurs peuvent être exposés à des agents biologiques :

- soit du fait d’activités sur des agents biologiques (production industrielle de vaccins, laboratoire d’analyses médicales, recherche en virologie…) ;
- soit du fait d’expositions générées par l’activité professionnelle sans que celle-ci ait des agents biologiques pour objet (soins de santé humaine ou vétérinaire, agriculture…).

Le médecin du travail a un rôle exclusivement préventif qui consiste à éviter toute altération de la santé des travailleurs du fait de leur travail (article L.4622-3 du code du travail).

Pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents biologiques, une évaluation du risque doit être réalisée (article R.4423-1 du code du travail). Elle permet d'identifier les travailleurs à risque de maladie professionnelle et pour lesquels des mesures spéciales de protection peuvent être nécessaires. L'employeur recommande, sur proposition du médecin du travail, aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées⁵⁶. La vaccination ne peut en aucun cas se substituer aux protections collectives et individuelles efficaces en milieu de travail.

Spécifiquement, dans les établissements de santé, sociaux et médico-sociaux, le médecin du travail veille, sous la responsabilité du chef d'établissement, à l'application des dispositions des articles L.3111-4 et L.3112-1 du code de la santé publique, sur les vaccinations obligatoires (article R.4626-25 du code du travail). Il serait souhaitable que les établissements de santé favorisent la prévention de la transmission à des patients de maladies infectieuses par le personnel, notamment dans les services accueillant des malades à haut risque. Le médecin du travail, en concertation avec les chefs de service et les médecins traitants, pourrait jouer un rôle dans l'incitation à la pratique des vaccinations recommandées par les autorités de santé.

⁵⁶ Selon l'article R.4426-6 du code du travail (ancien R.231-65.1)

Tableau des vaccinations liées aux risques professionnels à l'exclusion des vaccinations recommandées en population générale, pour les voyageurs ou autour de cas de maladie

Domaine concerné	Professionnels concernés	Vaccinations obligatoires (Obl) ou recommandées (Rec) selon les professions exercées										
		BCG	DT Polio	Coqueluche	Grippe saison.	Hépatite A	Hépatite B	Leptospirose	Rage	Rougeole (vaccin RRO)	Typhoïde	Varicelle
Santé	Étudiants des professions médicales, paramédicales ou pharmaceutiques	Obl	Obl	Rec	Rec		Obl					
	Professionnels des établissements ou organismes de prévention et /ou de soins (liste selon arrêté du 15 mars 1991)	Obl (exposés)	Obl	Rec	Rec		Obl (exposés)			Rec (>30 ans, sans ATCD et séro-négatif)		Rec (sans ATCD, séronégatif)
	Professionnels libéraux n'exerçant pas en établissements ou organismes de prévention et/ ou de soins		Rec	Rec	Rec		Rec					
	Personnels des laboratoires d'analyses médicales exposés aux risques de contamination : manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être (cf. chap 2-12 et 2-15)	Obl	Obl				Obl (exposés)		Rec (exposés)		Obl (exposés)	
	Personnels des entreprises de transport sanitaire	Obl	Obl		Rec		Obl (exposés)					
	Services communaux d'hygiène et de santé	Obl	Obl				Obl (exposés)					
Secours	Personnels des services de secours et d'incendie (SDIS)	Obl	Obl				Obl (exposés)					
	Secouristes						Rec					
Services funéraires	Personnels des entreprises de pompes funèbres, des entreprises de transports de corps avant mise en bière		Obl				Obl (exposés)					
	Personnels des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées	Obl	Obl			Rec	Obl (exposés)					
Social et médico-social	Personnels des établissements et services d'hébergement pour adultes handicapés	Obl	Obl				Obl (exposés)					
	Personnels des établissements d'hébergement pour personnes âgées	Obl (exposés)	Obl		Rec		Obl (exposés)					
	Personnels des services sanitaires de maintien à domicile pour personnes âgées	Obl (exposés)	Obl		Rec		Obl (exposés)					
	Personnel des établissements de garde d'enfants d'âge pré-scolaire (crèches, halte garderie,...)	Obl	Obl	Rec		Rec	Obl (exposés)					Rec (sans ATCD, séronégatif)
	Assistantes maternelles	Obl		Rec		Rec						Rec (sans ATCD, séronégatif)

Obl = obligatoire Rec = recommandé Exposés = à un risque professionnel évalué par médecin du travail ATCD = antécédent

Domaine concerné	Professionnels concernés	Vaccinations obligatoires (Obl) ou recommandées (Rec) selon les professions exercées										
		BCG	DT Polio	Coqueluche	Grippe saison.	Hépatite A	Hépatite B	Leptospirose	Rage	Rougeole (vaccin RRO)	Typhoïde	Varicelle
Social et médico-social (suite)	Personnels des établissements et services sociaux concourant à la protection de l'enfance	Obl	Obl	Rec (petite enfance)			Obl (exposés)					Rec (sans ATCD séronégatif) (petite enfance)
	Personnels des établissements, services ou centres sociaux et personnes inscrites dans les établissements préparant aux professions à caractère social	Obl										Rec (sans ATCD, séronégatif)
Éducation nationale	Personnel exerçant dans les écoles maternelles	Obl										
Services aux particuliers	Personnels des blanchisseries		Obl				Obl (exposés)					
	Personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective					Rec						
	Tatoueurs						Rec					
Assainissement / Environnement	Personnels de traitement des eaux usées (dont stations d'épuration)					Rec		Rec (exposés)				
	Égoutiers						Rec	Rec (exposés)				
Police	Éboueurs						Rec					
	Policiers						Rec					
	Personnels des établissements pénitentiaires (gardiens de prison)	Obl					Rec					
Justice et administration pénitentiaire	Personnels des services de probation et des établissements ou services de la protection judiciaire de la jeunesse	Obl										
	Personnels des services vétérinaires								Rec			
Agriculture eaux, forêts et pêche, dont services vétérinaires	Personnels manipulant du matériel pouvant être contaminé par le virus rabique : équarisseurs, personnels des fourrières, naturalistes, taxidermistes, gardes-chasse, gardes forestiers, personnels des abattoirs. (cf chap 2.12)								Rec			
	Personnes exerçant une activité professionnelle dans les cadres suivants : (cf. chap 2.8)											
	- Curage et/ou entretien de canaux, étangs, lacs, rivières, voies navigables, berges - Activités liées à la pisciculture en eaux douces - Certaines activités spécifiques en eaux douces pratiquées par les pêcheurs professionnels, plongeurs professionnels, garde-pêche - Certaines activités spécifiques aux DOM-TOM									Rec (exposés)		
Tourisme et transports	Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions				Rec							
	Personnel de l'industrie des voyages accompagnant des groupes de voyageurs (guides)				Rec							

Obl = obligatoire Rec = recommandé Exposés = à un risque professionnel évalué par médecin du travail ATCD = antécédent

4. Informations générales

– Le **Guide des vaccinations** actualisé en 2008, diffusé par l'INPES, disponible sur le site Internet de l'INPES : http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide_2008/index.htm et sur le site Internet du Ministère de la santé :

http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_-_Edition_2008.pdf

– **Recommandations sanitaires pour les voyageurs** 2009 (à l'attention des professionnels de santé) : BEH n°23-24 du 2 juin 2009. Consultable sur le site de l'InVS :

http://www.invs.sante.fr/beh/2009/23_24/beh_23_24_2009.pdf

5. Liste des avis du Haut conseil de la santé publique (HCSP) relatifs à la vaccination publiés depuis la parution du calendrier vaccinal 2009

– Avis du HCSP du 24 avril et du 26 juin 2009 relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C.

– Avis du HCSP du 26 juin 2009 relatif à la vaccination autour d'un ou plusieurs cas de rougeole.

– Avis du HCSP du 26 juin 2009 relatif à la pandémie grippale : pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v.

– Avis du HCSP du 8 juillet 2009 relatif à la pandémie grippale : pertinence de l'utilisation d'un vaccin monovalent, sans adjuvant, dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v.

– Avis du HCSP du 7 septembre 2009 relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v.

– Avis du HCSP du 2 octobre 2009 relatif à la vaccination contre le pneumocoque par le vaccin Pneumo 23® chez l'adulte et l'enfant âgé de 5 ans et plus infectés par le VIH.

– Avis du HCSP du 2 octobre 2009 relatif à l'actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v.

– Avis du HCSP du 23 octobre 2009 relatif à l'utilisation de l'Encepur® dans la prévention de l'encéphalite centre-européenne à tiques.

– Avis du HCSP du 28 octobre 2009 relatif à l'actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur l'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v.

– Avis du HCSP du 27 novembre 2009 relatif à l'actualisation de l'utilisation des vaccins pandémiques contre la grippe A(H1N1)2009.

– Avis du HCSP du 11 décembre 2009 relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.

– Avis du HCSP du 11 décembre 2009 relatif à l'actualisation de la posologie des vaccins pandémiques contre la grippe A(H1N1) 2009 actuellement disponibles en France.

– Avis du HCSP du 29 janvier 2010 relatif à l'actualisation de la posologie des vaccins pandémiques contre la grippe A(H1N1) 2009 actuellement disponibles en France.

– Avis du HCSP du 29 janvier 2010 relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière des personnes infectées par le VIH.

*Cet avis ne peut être diffusé
que dans son intégralité sans suppression
ni ajout*

Avis du Haut conseil de la santé publique relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations.
Séances des 24 avril et 26 juin 2009.

En octobre 2002, le Comité technique des vaccinations (CTV) a considéré qu'il n'y avait pas lieu de recommander la vaccination généralisée par le vaccin conjugué contre le méningocoque C aux nourrissons, enfants, adolescents ou adultes jeunes compte tenu [1] :

– du taux considéré alors comme faible (0,3/100 000 habitants en 2001, 0,4/100 000 après correction pour la sous-notification) des infections invasives à méningocoque du séro groupe C (IIM C) en France par comparaison avec les pays d'Europe qui avaient mis en place une vaccination généralisée [2] ;

– de l'incertitude sur un éventuel déplacement des sérogroupes sous l'effet de la vaccination ;

– de la variabilité des taux d'incidence des IIM C d'une région ou d'un département à l'autre.

En conséquence, la vaccination contre le méningocoque de séro groupe C n'est recommandée en France que pour les groupes à risque suivants [3] :

– enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;

– sujets contacts d'un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe C ;

– sujets vivant dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque du séro groupe C est particulièrement élevée [4].

Épidémiologie actuelle des infections invasives à méningocoque du séro groupe C en France

Les IIM sont dues dans plus de 99% des cas aux souches des sérogroupes A, B, C, Y et W135 et, sur les vingt-deux dernières années, le séro groupe B est resté le plus fréquent, en moyenne 63% parmi les sérogroupes connus (figure 1).

Les souches de groupe C ne représentent que 25 à 30% des IIM. Le nombre moyen annuel de cas notifiés par la déclaration obligatoire au cours des 6 dernières années (2003-2008) est de 175.

Cependant, la fréquence des souches invasives C connaît d'importantes fluctuations cycliques : un pic d'incidence est survenu en 1992 puis un second en 2002, année au cours de laquelle le taux d'incidence a atteint 0,42/100 000 (0,53 après correction pour la sous-notification). Le séro groupe C représentait alors respectivement 42% et 38% des souches invasives identifiées au Centre national de référence des méningocoques (CNR). Entre 2002 et 2005, le nombre et le pourcentage d'IIM C ont progressivement diminué, puis se sont stabilisés en 2006 et 2007 pour rediminuer légèrement en 2008. L'incidence des IIM C corrigée pour la sous-notification a été stable entre 2005 et 2007 et était de

0,29/100 000 en moyenne selon les données de déclaration obligatoire.

En 2008, l'incidence des IIM C corrigée pour la sous-notification a été estimée à environ 0,26/100 000 (données provisoires) et les souches de groupe C ont représenté 23% des souches invasives identifiées au CNR.

Aujourd'hui, du fait de l'impact des stratégies de prévention promues dans de nombreux pays, la France a désormais un des taux d'incidence les plus élevés en Europe.

L'incidence varie selon les tranches d'âge. Calculée sur la période 2003-2007 (non corrigée pour la sous-notification), elle était maximale avant 1 an (2,07/100 000), élevée entre 1 et 4 ans (1,12/100 000) et entre 15 et 19 ans (0,86/100 000). La létalité globale des cas d'IIM C était de 16% sur cette période, ce qui représente en moyenne près de 30 décès par an.

Dans ce contexte d'incidence globalement faible, à plusieurs reprises, des situations d'hyperendémie ou la survenue inhabituelle de cas groupés d'IIM C ont conduit les autorités sanitaires à proposer des mesures exceptionnelles, c'est-à-dire la mise en œuvre d'une campagne de vaccination ou une recommandation de vaccination élargie par un vaccin méningococcique conjugué C, en particulier [5,6,7] :

– en 2002 : dans le Puy-de-Dôme (70 000 vaccinations, couverture vaccinale de 74%) et dans trois

Figure 1 Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque par sérotype déclarés en France (données de la déclaration obligatoire de 1985 à 2008).



départements du Sud-ouest (260 000 vaccinations, couverture vaccinale supérieure à 85%) ;

– en 2006, dans la ville de Migennes située dans l'Yonne (2 500 vaccinations) ;

– en 2007, dans la ville de Barcelonnette, située dans les Alpes-de-Haute-Provence (3 000 vaccinations, couverture vaccinale de 67%) et dans le département de la Haute-Vienne (72 000 vaccinations, couverture vaccinale de 86%) ;

– en 2008, dans une commune du Doubs (700 vaccinations, couverture vaccinale de 86%) ;

– en 2009, un groupe scolaire dans une commune de Haute-Marne (500 vaccinations).

Au total, ces différentes campagnes ont conduit à vacciner plus de 500 000 sujets, pour un coût logistique évalué à 900 000 euros et un coût de vaccins de 5,2 millions d'euros.

Émergence de nouveaux phénotypes parmi les souches de méningocoque de sérotype C en France

Les souches de méningocoque de sérotype C présentent une diversité phénotypique. La pathogénèse et la virulence d'une souche de méningocoque semblent être liées à son génotype. Dans ce contexte, les souches appartenant au complexe clonal ST-11 sont les plus pathogènes et les plus virulentes [8]. Le sérotype C:2a est le sérotype le plus fréquemment identifié à partir des cas d'IIM C en France et ces souches appartiennent le plus souvent au complexe clonal pathogène ST-11. Elles ont été à l'origine du pic d'IIM C de 2002.

Depuis quelques années en France, on observe l'implantation d'un phénotype/génotype particulier (C:2a:P1.7,1/complexe clonal ST-11) qui a comme principales caractéristiques une mortalité élevée, un décalage dans les tranches d'âge les plus élevées et une implication fréquente dans des cas groupés. Cette nouvelle souche pourrait, si elle s'expandait de façon importante, remplacer le phénotype/génotype majoritaire actuel C:2a:P1.5,2/ST-11 (et dérivés) et être responsable d'une augmentation d'incidence et de sévérité des IIM C dans le futur. La proportion

de souches de sérotype C:2a:P1.7,1 parmi les souches invasives du sérotype C est passée progressivement de 1,1% avant 2005 à 24% en 2008 (données du CNR des méningocoques).

Les souches C:2a:P1.7,1 appartiennent au clone ET-15, membre particulier de la famille ST-11. Le clone ET-15 (avec un phénotype C:2a:P1.5) a déjà été à l'origine de l'augmentation de l'incidence des IIM C au début des années 1990 dans plusieurs pays [3-4]. Ce clone a été démontré associé à une mortalité élevée, la survenue de cas groupés et un déplacement de l'âge d'incidence [5]. Le changement phénotypique avec l'apparition du sous-type P1.7,1 pourrait expliquer la réémergence de ce clone ET-15, ce qui fait craindre la survenue future d'un pic lié à ces nouvelles souches.

Par ailleurs, l'apparition de variants antigéniques du méningocoque (changement de sérotype capsulaire C vers le sérotype B par commutation de la capsule) constitue une préoccupation. Le risque théorique d'expansion de tels variants sous la pression de sélection immunologique introduite par une vaccination massive contre le méningocoque C impose une surveillance attentive. Actuellement, il n'existe pas de preuve de l'apparition de ce type de variant dans les pays qui ont mis en place une vaccination à large échelle comme en Angleterre et au Pays de Galles [9]. Cependant, une expansion limitée de souches B:2a du complexe clonal ST-11 a été observée en Espagne [10]. En France, le nombre de souches B:2a du complexe clonal ST-11 reste faible. Après un début d'augmentation entre 2002 et 2005 [11], ces souches sont réapparues en 2007 et 2008¹. Au total, ces données suggèrent que l'introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque C n'a pas provoqué la sélection et l'expansion des souches issues de la commutation du sérotype C vers d'autres sérotypes.

Enfin, l'émergence de phénotypes particuliers de capsule conférant une résistance à l'activité bactéricide des anticorps vaccinaux par une mutation au niveau du gène *siaD* [12] est une autre préoccu-

¹ Cinq cas ont été détectés en 2008, dont trois cas groupés dans la commune de Sisteron (Alpes-de-Haute-Provence).

tion. Ce phénomène semble actuellement très limité et quelques souches de sérotype C portant une mutation du gène *siaD* ont été détectées en France en 2008, indépendamment d'une vaccination de masse.

L'évolution de l'épidémiologie des IIM C en France est caractérisée par des fluctuations cycliques. Alors que l'on pouvait attendre une poursuite plus franche de la baisse d'incidence des IIM C observée entre 2003-2008 liée au cycle naturel de la maladie, la baisse modérée de l'incidence peut être en partie expliquée par l'émergence d'un nouveau clone (C:2a:P1.7,1).

Association spatiotemporelle entre infections invasives à méningocoques et grippe

Dans la perspective de la survenue prochaine d'une pandémie grippale, l'association spatiotemporelle entre les infections invasives à méningocoques et la grippe mérite considération. Cette association est un fait bien établi : les épidémies de grippe sont suivies, avec un décalage de quelques semaines, d'une augmentation de l'incidence des infections invasives à méningocoque avec une augmentation du pourcentage de purpura fulminans et de la létalité [13-16]. Un travail collaboratif récent de l'Unité des infections bactériennes invasives (CNR des méningocoques) et l'Unité de génétique moléculaire des virus (CNR Nord du virus influenza) a confirmé cette observation et a proposé un mécanisme à cette association. La neuraminidase virale semble agir sur la capsule du méningocoque contenant l'acide polysialique (notamment des souches du sérotype C). Cette action a pour conséquence l'augmentation de l'adhésion du méningocoque aux cellules infectée par le virus [17].

Les vaccins méningococciques conjugués de sérotype C

Les vaccins disponibles sont :

– MENINGITEC® : contenant 10 µg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* (souche C11) sérotype C conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* (laboratoire Wyeth Pharmaceuticals France) ;

– MENJUGATE®/MENJUGATE KIT® : contenant 10 µg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* (souche C11) sérotype C conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* (laboratoire Novartis Vaccines and Diagnostics) ;

– NEISVAC® : contenant 10 µg de polyside (de-O-acétylé) de *Neisseria meningitidis* (souche C11) sérotype C conjugué à l'anatoxine tétanique (laboratoire Baxter).

Le schéma vaccinal est identique pour ces 3 vaccins et comporte :

– chez le nourrisson entre 2 et 12 mois : deux doses de 0,5 ml chacune administrée avec un intervalle d'au moins 2 mois et une dose de rappel dans la deuxième année de vie, en respectant un délai d'au moins 6 mois entre la seconde dose et le rappel ;

– chez l'enfant âgé de plus de 1 an, l'adolescent et l'adulte : une dose unique de 0,5 ml.

Les données d'immunogénicité de ces 3 vaccins ont été comparées chez le nourrisson [13] et montrent un certain avantage pour le vaccin conjugué à l'anatoxine tétanique, en termes de taux d'anticorps après la primo-vaccination à 2 doses et de persistance des anticorps avant l'âge du rappel et après administration d'une dose vaccin polysaccharidique à dose réduite. Toutefois, la différence d'immunogénicité observée ne permet pas de préjuger d'une plus grande efficacité de ce vaccin quant à la protection sur le plan clinique (test d'avidité des anticorps et surveillance des échecs vaccinaux non réalisés).

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié depuis plus de 9 années d'utilisation de ces vaccins dans le monde. L'analyse par l'Afssaps des données disponibles de suivi de pharmacovigilance confirme leur bonne tolérance ne justifiant pas un suivi de pharmacovigilance proactif.

Expérience des autres pays ayant mis en place une stratégie de vaccination universelle contre les IIM C en utilisant des vaccins conjugués C

De nombreux pays européens² ainsi que certaines provinces du Canada (dont le Québec) ont mis en place une stratégie de vaccination universelle contre les IIM C en utilisant des vaccins conjugués C.

Les résultats de ces expériences sont comparables malgré l'existence de différences portant sur les schémas vaccinaux, les cibles considérées et les modalités de mise en œuvre de campagne de rattrapage. Les données publiées à ce jour concernent quatre pays : Royaume-Uni [19], Espagne [20], Québec [21,22] et Pays-Bas [23]. Ces données montrent une réduction significative et importante de l'incidence des IIM C (supérieure à 90%) témoignant d'un effet direct mais également indirect de la vaccination au-delà des populations cibles par un effet d'immunité collective dès la première année de surveillance.

Dans ces quatre pays, la campagne de vaccination a comporté un rattrapage étendu (le plus souvent jusqu'à 19 ans) et l'impact a été rapidement observé grâce à l'obtention immédiate d'un haut taux de couverture vaccinale (en général au-delà de 90%) dans les populations cibles ainsi que celles concernées par le rattrapage (en général au-delà de 85%). Le Royaume-Uni, l'Espagne et le Québec ont choisi le jeune nourrisson de moins d'un an comme cible avec un schéma à 3 doses (2-3-4 mois ou 2-4-6 mois). Seuls les Pays-Bas ont fait le choix de vacciner les nourrissons plus âgés entre 1 et 2 ans avec un schéma à une dose et ont obtenu un impact similaire tant direct qu'indirect. Cette efficacité importante est mise sur le compte du fort taux de couverture vaccinale obtenu chez le nourrisson (94 %) et chez les sujets ciblés pour le rattrapage, en particulier parmi les adolescents qui constituent un important foyer de portage et de transmission. Il faut noter cependant que le recul est encore modeste aux Pays-Bas pour statuer sur l'efficacité de cette stratégie à moyen terme.

L'étude des échecs vaccinaux dans ces pays montre que la vaccination entraîne une mémoire immunitaire mais suggère qu'elle est insuffisante et que la persistance d'un taux d'anticorps élevé est indispensable pour faire face au risque d'infection invasive par cette bactérie capsulée à multiplication extracellulaire. Toutefois, le nombre d'échecs vaccinaux est globalement faible, en grande partie du fait de la persistance d'une immunité de groupe.

Ainsi, le suivi épidémiologique à moyen terme (au-delà de la première année) au Royaume-Uni a montré que la protection diminuait significativement avec le temps mais de façon variable selon l'âge de vaccination de la population et le calendrier choisi. Chez les nourrissons vaccinés avec 3 doses avant l'âge de 5 mois, l'efficacité au-delà d'un an après la vaccination diminue fortement au point d'être quasi nulle. Cette baisse de protection est la conséquence d'une importante chute des taux d'anticorps, en deçà du niveau admis de protection. Une réduction moindre a été observée chez les nourrissons ayant reçu 2 doses entre 5 et 11 mois [19] et les enfants vaccinés adolescents conservent plus longtemps une efficacité protectrice vaccinale.

L'expérience espagnole est comparable, montrant une chute de la protection à 78% [IC 95% : 3,1 à 95%] chez les sujets vaccinés avant un an, alors qu'elle se maintient à 94,3% chez ceux qui ont été vaccinés dans le cadre du rattrapage entre 7 mois et 5 ans [IC 95% : 71,2 à 98,8%] [20].

Une incertitude persiste à l'heure actuelle sur la durée de protection à plus long terme induite par les vaccins méningococciques conjugués du séro-groupe C et sur la nécessité de rappels tardifs. Une étude récente de séroprévalence des anticorps anti-méningocoque C effectuée 5 ans après le début de la campagne de vaccination au Royaume-Uni montre une différence selon l'âge de la vaccination. Les sujets vaccinés en rattrapage entre 5 et 18 ans ont, cinq ans après la vaccination, des taux protecteurs dans plus de 70% des cas par opposition à ceux vaccinés avant 5 ans (40%) [25].

À ce jour, seule la Suisse recommande un rappel à l'adolescence des sujets vaccinés dans la première enfance mais dans le cadre d'une stratégie de vaccination mise en place sans rattrapage.

Étude médico-économique comparative, de type coût-efficacité, entre une recommandation vaccinale limitée aux groupes à risque et celle d'une vaccination généralisée contre le méningocoque de séro-groupe C des enfants

Le modèle utilisé est un modèle markovien évaluant l'impact épidémiologique et le ratio coût-efficacité de différentes stratégies vaccinales. Il permet de prendre en compte l'immunité de groupe, en s'appuyant principalement sur les données issues de l'expérience anglaise, caractérisée par un taux de couverture élevé rapidement atteint dans toutes les tranches d'âge ciblées.

Les stratégies évaluées sont :

1. Une vaccination du petit nourrisson à 3 doses selon un schéma 3 mois-5 mois-12 ou 18 mois (CV à 65%).
2. Une vaccination du grand nourrisson à 12 ou 18 mois avec 1 seule dose (CV à 80%) avec prise en compte de la possibilité pour certains enfants d'être vaccinés dans la première année de vie selon le schéma à 3 doses (CV entre 0 et 30%).
3. Un rattrapage pour les classes d'âge supérieures, jusqu'à 19 ans ou 24 ans révolus (CV à 30%, 50% ou 80%).

Chaque stratégie est évaluée selon 2 paramètres supplémentaires que sont : la durée du rattrapage (sur une ou 5 années) et l'addition d'une dose de rappel à 12 ans pour les enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans (CV 80% des sujets primo-vaccinés).

Les données économiques prises en compte comportent les coûts directs liés à la vaccination et ceux liés à la prise en charge de la maladie et de ses séquelles. Les principaux résultats de cette étude montrent, sous les hypothèses retenues, que :

1. Sur le plan efficacité :
 - L'intérêt populationnel de la vaccination contre les IIM C repose très largement sur l'immunité de groupe, induite par une action du vaccin sur le portage.
 - La stratégie de vaccination du grand nourrisson (CV à 80%, rattrapage jusqu'à 19 ans révolus avec une CV à 50% et rappel à 12 ans) permet de réduire l'incidence des IIM C de 53%, 69%, 81% à des horizons respectifs de 10, 20 et 40 ans (en prenant en compte l'immunité de groupe).
- Sous les mêmes hypothèses de couverture vaccinale, l'extension du rattrapage jusqu'à 24 ans révolus permet de réduire l'incidence des IIM C de 60%, 73%, 82% à des horizons respectifs de 10, 20 et 40 ans (en prenant en compte l'immunité de groupe). À court terme, l'élargissement de la population-cible du rattrapage des moins de 20 ans aux 20-24 ans, lorsque l'immunité de groupe est prise en considération, permet, en moyenne sur les 5 premières années et pour une couverture de 50%, un gain d'environ 13 cas évités par an et apparaît comme une option coût/efficace si le taux de couverture du rattrapage reste inférieur à 50%.
- L'impact épidémiologique des stratégies vaccinales ciblant le petit nourrisson est très proche. Le nombre de cas non évités chez les enfants de moins de 1 an par la vaccination des grands nourrissons est de l'ordre de quelques cas par an à court terme (estimé à moins de 5 sous les hypothèses retenues dans le modèle). L'écart entre les deux stratégies diminue au cours du temps au fur et à mesure que l'immunité de groupe s'installe.
 - À court terme, l'immunité de groupe obtenue essentiellement par la mise en œuvre du rattrapage jusqu'à 24 ans révolus dans les 5 premières années permet de faire passer, au bout de ces 5 années, le taux de réduction de l'incidence d'environ 28% à 61%.
 - À long terme, l'immunité de groupe permet de doubler le nombre de cas évités par rapport à celui des cas évités chez les seuls sujets protégés par la vaccination.
 - L'adjonction d'un rappel à 12 ans permet d'atteindre, à long terme, une incidence annuelle inférieure à 40 cas.

² Royaume-Uni en 1999 ; Espagne en 2000 ; Irlande en 2000 ; Pays-Bas en 2002 ; Islande en 2002 ; Portugal en 2006 ; Allemagne en 2006 et Suisse en 2006.

2. Sur le plan coût

- Les rapports coût-efficacité sur lesquels s'appuient les recommandations ont été évalués en prenant en compte les DALYs. L'utilisation des DALYs comme mesure de l'efficacité permet de prendre en compte l'impact de la vaccination tant sur la mortalité (létalité des IIM C) que sur la morbidité (nombre d'IIM C et séquelles à long terme). Cette mesure synthétique a donc été préférée au nombre de cas évités et au nombre de décès dans l'analyse coût-efficacité. Les rapports coût-efficacité obtenus en considérant des mesures d'efficacité partielle (nombre de cas évités ou nombre de décès) ne seraient plus comparables aux référentiels fournis dans la littérature.

- Au prix de 38€ la dose (prix conseillé 2007 pour l'une des spécialités), l'opportunité de l'introduction de la vaccination contre les IIM C doit être interrogée au regard des standards habituellement retenus dans le cadre des analyses coût-efficacité.
- Au prix de 15€ la dose (calculé à partir du prix auquel le vaccin est mis à disposition des autorités par les laboratoires lors d'épidémies localisées en tenant compte des marges des grossistes-répártiteurs et des pharmaciens d'officine), en actualisant les conséquences de santé à 2% et les coûts à 4%, les stratégies vaccinales à une seule dose ciblant les grands nourrissons présentent un rapport coût-efficacité acceptable, à la différence de celle ciblant les petits nourrissons, ce qui reflète essentiellement le nombre de doses supplémentaires requises pour la vaccination avant 1 an.

- Lorsque les conséquences de santé et les coûts sont actualisés identiquement à 4%, le rapport coût-efficacité de la vaccination contre les IIM C devient défavorable même au prix de 15€ la dose.

- La vaccination concomitante des petits nourrissons dégrade le rapport coût-efficacité de la stratégie de vaccination des grands nourrissons.

- L'adjonction potentielle d'un rappel à 12 ans, déjà inclus dans la modélisation, pour les enfants vaccinés avant 2 ans, s'il s'avérait justifié sur le plan immunologique, ne remet pas en cause, à long terme, les conclusions de l'analyse coût-efficacité de la vaccination des jeunes enfants contre les IIM C.

En conséquence, sur proposition du Comité technique des vaccinations, le Haut conseil de la santé publique recommande la vaccination systématique des nourrissons âgés de 12 à 24 mois avec 1 seule dose de vaccin méningococcique C conjugué.

Par ailleurs, durant la période initiale de mise en place de cette stratégie et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, le Haut conseil de la santé publique recommande l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus selon le même schéma vaccinal à 1 dose.

Cette stratégie et la nécessité éventuelle d'un rappel à l'adolescence seront réévaluées en fonction des données de surveillance en France et dans les autres pays ayant introduit cette vaccination.

Le Haut conseil de la santé publique demande que, pour l'obtention rapide d'une couverture

vaccinale élevée, soient prises les mesures suivantes :

- Mise en place d'actions de communication institutionnelle soulignant notamment les points suivants :

- La vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérotype C protège contre les infections invasives à méningocoque de sérotype C mais non contre celles liées aux méningocoques des autres sérotypes.

- Cette stratégie vaccinale comporte une composante de protection individuelle mais également une composante de protection collective.

- L'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée conditionne l'efficacité de ce programme de vaccination.

- Maintien et renforcement de la surveillance de l'incidence des IIM C, notamment chez le jeune enfant avec détermination de l'impact de la vaccination, de la durée de protection et de la nécessité d'une dose de rappel (Institut de veille sanitaire et Centre national de référence).

- Évaluation de la couverture vaccinale par l'Institut de veille sanitaire.

Enfin, le Haut conseil de la santé publique rappelle que la modélisation, dont les principaux résultats sont présentés *supra*, montre qu'au prix public conseillé en 2007, la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérotype C présente un ratio coût-efficacité défavorable au regard des standards habituels reconnus en matière de coût-efficacité.

Les trois vaccins méningococciques conjugués de sérotype C peuvent être utilisés indifféremment.

Références

- [1] Avis relatif à la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C (Comité technique des vaccinations du 3 octobre 2002 – Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 15 novembre 2002).
- [2] Trotter CL, Chandra M, Cano R, Larrauri A, Ramsay ME, Brehony C, *et al.* A surveillance network for meningococcal disease in Europe. *FEMS Microbiol Rev.* 2007; 31:27-36.
- [3] Calendrier vaccinal 2008. *Bull Epidemiol Hebd.* 2008;16-17.
- [4] Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif aux critères devant faire envisager une intervention vaccinale contre les infections invasives à méningocoque C (15 novembre 2002).
- [5] Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoque C dans la ville de Migennes dans le département de l'Yonne - 24 mars 2006.
- [6] Avis du Comité technique des vaccinations relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoque C dans la commune de Barcelonnette (département des Alpes-de-Haute-Provence) - 18 janvier 2007.
- [7] Avis du Comité technique des vaccinations relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoque C dans le département de la Haute-Vienne (87) - mars 2007.
- [8] Zarantonelli ML, Lancellotti M, Deghmane AE, Giorgini D, Hong E, Ruckly C, *et al.* Hyperinvasive genotypes of *Neisseria meningitidis* in France. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(5):467-72.
- [9] Trotter CL, Ramsay ME, Gray S, Fox A, Kaczmarski E. No evidence for capsule replacement following mass immunisation with meningococcal serogroup C conjugate vaccines in England and Wales. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6:616-7; author reply 617-8.

- [10] Perez-Trallero E, Vicente D, Montes M, Cisterna R. Positive effect of meningococcal C vaccination on serogroup replacement in *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2002; 360:953.

- [11] Lancellotti M, Guiryole A, Ruckly C, Hong E, Alonso JM, Taha MK. Conserved virulence of C to B capsule switched *Neisseria meningitidis* clinical isolates belonging to ET-37/ST-11 clonal complex. *Microbes Infect.* 2006; 8:191-6.

- [12] Uria MJ, Zhang Q, Li Y, Chan A, Exley RM, Gollan B, *et al.* A generic mechanism in *Neisseria meningitidis* for enhanced resistance against bactericidal antibodies. *J Exp Med.* 2008; 205(6):1423-34.

- [13] Moore PS, Hierholzer J, DeWitt W, Gouan K, Djore D, Lippeveld T, *et al.* Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis. *JAMA* 1990; 264:1271-5.

- [14] Cartwright KA, Jones DM, Smith AJ, Stuart JM, Kaczmarski EB, Palmer SR. Influenza A and meningococcal disease. *Lancet* 1991; 338:554-7.

- [15] Abramson JS. The pathogenesis of bacterial infections in infants and children: the role of viruses. *Perspect Biol Med.* 1988; 32:63-72.

- [16] Hubert B, Watier L, Garnerin P, Richardson S. Meningococcal disease and influenza-like syndrome: a new approach to an old question. *J Infect Dis.* 1992;166: 542-5.

- [17] Rameix-Welti MA, Zarantonelli ML, Giorgini D, Ruckly C, Marasescu M, van der Werf S, *et al.* Influenza A virus neuraminidase enhances meningococcal adhesion to epithelial cells through interaction with sialic acid-containing meningococcal capsules. *Infect Immun.* 2009; 77(9):3588-95.

- [18] Richmond P, Barrow R, Findlow J, Martin S, Morris R, Cartwright K, *et al.* Ability of three different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunological memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis.* 2001; 183:160-3.

- [19] Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364:36.

- [20] Larrauri A, Cano R, Garcia M, de Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine* 2005; 23:4097-100.

- [21] De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004; 292(20):2491-4.

- [22] De Wals P. Meningococcal C Vaccines: The Canadian Experience. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:S280-S284.

- [23] de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(1):79-80.

- [24] Trotter CL, Borrow R, Findlow J, Holland A, Frankland S, Andrews NJ, Miller E.

- [25] Seroprevalence of antibodies against serogroup C meningococci in England in the postvaccination era. *Clin Vaccine Immunol.* 2008; 15(11):1694-8.

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

Annexe : Mentions minimales obligatoires pour la publicité

1. Le vaccin méningococcique conjugué de sérotype C protège contre les infections invasives à méningocoque de sérotype C et non contre celles liées aux méningocoques des autres sérotypes.
2. La vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérotype C est recommandée chez le sujet à partir de 12 mois et jusqu'à 24 ans révolus. Une seule dose de vaccin est nécessaire.
3. L'obtention d'une couverture vaccinale rapidement élevée conditionne l'efficacité du programme de vaccination en permettant notamment de réduire la circulation de la bactérie et la protection des nourrissons non encore vaccinés.

Avis du Haut conseil de la santé publique relatif à la vaccination autour d'un ou plusieurs cas de rougeole

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations. Séance du 26 juin 2009.

La Région Europe de l'OMS s'est engagée en 1998 dans une politique d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale à l'horizon 2010. Ce but a déjà été atteint dans la Région des Amériques ainsi que dans certains pays d'Europe comme la Finlande. La France, membre de la Région Europe de l'OMS, est entrée dans cette démarche et a élaboré dans ce but un « Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France 2005-2010 »¹.

L'objectif du plan, pour tendre vers l'élimination de la maladie, est d'atteindre un niveau de couverture vaccinale contre la rougeole de 95% à 24 mois associé à un rattrapage vaccinal pour les personnes nées depuis 1980. En effet, l'augmentation de la couverture vaccinale, depuis que le vaccin contre la rougeole a été introduit dans le calendrier vaccinal français pour tous les nourrissons (en 1983), a été progressive et s'est accompagnée d'une forte diminution de l'incidence de la rougeole et donc d'une diminution de la probabilité de rencontrer le virus sauvage. Ce fait, ajouté à un taux de couverture vaccinale suboptimal, conduit à la situation dans laquelle un certain nombre d'adolescents et jeunes adultes ne sont pas immunisés contre la rougeole, n'ayant ni rencontré le virus sauvage ni été vaccinés, et sont à l'origine de flambées épidémiques.

L'ensemble des mesures prévues dans le plan ont ainsi été mises en place au cours du deuxième trimestre 2005 : la surveillance de la maladie a été renforcée avec le retour à la déclaration obligatoire de la rougeole ainsi qu'une incitation à la confirmation biologique des diagnostics cliniques. Les investigations systématiques à mener autour d'un cas ou de cas groupés ont fait l'objet d'une circulaire². Le calendrier vaccinal a été modifié afin de le simplifier et de couvrir l'ensemble de la population réceptive (notamment par un avancement de l'âge auquel est réalisée la 2^{ème} dose et un rattrapage des enfants, adolescents et adultes jeunes nés depuis 1980). Le vaccin trivalent (rougeole-rubéole-oreillons) est remboursé à 65% et est pris en charge à 100% par l'assurance maladie pour les enfants de 12 mois à 13 ans. Enfin, des

actions de promotion de la vaccination, à destination des professionnels de santé et du grand public, ont été menées, principalement par l'assurance maladie et l'Institut national de prévention et d'éducation à la santé (Inpes).

Situation épidémiologique

Selon l'Institut de veille sanitaire, 604 cas ont été notifiés en 2008 (*versus* 40 cas en 2007) ce qui correspond à un taux d'incidence de 0,96 pour 100 000 habitants. Dans la période 1^{er} janvier-30 avril 2009 (données provisoires), 596 cas ont déjà été signalés. Parmi ces cas, 43 sont survenus chez des enfants de moins de 1 an dont 18 de moins de 9 mois.

Les données issues des DO traduisent donc une circulation active du virus de la rougeole en France depuis le 2^{ème} trimestre 2008, qui s'est intensifiée depuis octobre 2008, avec à ce jour un pic observé en février 2009 malgré les différentes mesures prévues dans le plan d'élimination. L'épidémie est caractérisée par l'éclosion de plusieurs foyers, notamment en collectivités d'enfants et d'adolescents scolarisés ainsi que leurs fratries. L'existence des communautés d'enfants et d'adolescents insuffisamment vaccinés est propice au développement de tels foyers épidémiques.

Données de couverture vaccinale (CV)

La CV à 24 mois pour la 1^{ère} dose estimée à partir des certificats de santé était de 87% en 2005. D'après les données issues de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de la CnamTS, la CV en secteur libéral (1^{ère} dose) est estimée à 24 mois à : 84,3% pour les enfants nés en 2004, 84,6% pour les enfants nés en 2005, 86,1% pour les enfants nés en 2006. Sur la base de ces données et des résultats de l'exploitation des certificats de santé du 24^e mois de 2005 (CV à 87% pour des enfants nés en 2003), la CV (à une dose) peut être estimée pour les enfants âgés de 2 ans autour 90% en 2008.

Les données de ventes de vaccin semblent montrer le même profil d'évolution.

La dernière enquête triennale en milieu scolaire³ montre que la CV en CM2 (cohorte 1993-1994) est de 95,7% pour la 1^{ère} dose mais 74,2% pour la seconde, encore bien inférieure à celle nécessaire (95% à 2 doses) dans l'objectif d'élimination.

Au total

Même si en France les efforts de lutte contre la rougeole ont abouti à une réduction de la morbidité et de la mortalité liées à cette maladie, la CV actuelle reste insuffisante pour l'élimination de la circulation du virus de la rougeole. En outre, les faibles CV observées dans certaines régions françaises et/ou dans certaines populations favorisent le risque d'épidémies. Les sujets réceptifs à la rougeole, dont le nombre augmente en l'absence de CV optimale (95% à deux doses), constituent une source potentielle de survenue de foyers épidémiques à partir des adolescents et adultes jeunes, notamment en collectivité et de diffusion secondaire dans les fratries et la communauté.

- Après avis du Comité technique des vaccinations, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) estime que la situation épidémiologique actuelle potentiellement durable est liée à l'existence d'une importante cohorte de sujets ayant échappé à la fois à la vaccination et à la maladie, ce qui rend cruciales l'application de mesures de rattrapage et la vaccination autour des cas.

- Dans cette optique, le HCSP demande que toutes les mesures de vaccination recommandées par le plan d'élimination soient appliquées, notamment les mesures de vaccination autour des cas de rougeole en milieu scolaire.

- Par ailleurs le HCSP rappelle la recommandation de vaccination à 2 doses de tous les nourrissons et celle de rattrapage des enfants, adolescents et adultes jeunes non vaccinés.

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

¹ Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France 2005-2010 (www.sante.gouv.fr, dossier rougeole)

² Circulaire DGS/SDSC/2005 du 4 juillet 2005 relative à la transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas de rougeole et la mise en œuvre de mesures préventives autour d'un cas ou de cas groupés.

³ Fonteneau L, Urcun JM, Kerneur C, Guthmann JP, Guignon N, Lévy-Bruhl D, Herbet JB. Couverture vaccinale des enfants âgés de 11 ans scolarisés en CM2, France, 2004-2005. Bull Epidemiol Hebd. 2008 ; 51-52:493-7.

Avis du Haut conseil de la santé publique relatif à la pandémie grippale : pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v (variant)

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations. Séance du 26 juin 2009.

Le Haut conseil de la santé publique :

- a pris connaissance de la saisine de la DGS en date du 11 juin 2009, relative à la pertinence de l'utilisation du vaccin antigrippal dirigé contre le virus grippal pandémique A(H1N1)v ;

- a pris connaissance de la situation épidémiologique de la nouvelle grippe à virus A(H1N1)v : 59 814 cas et 263 décès ont été répertoriés à travers le monde par l'OMS à la date du 26 juin dans 107 pays. Une circulation active du virus est observée dans certains pays, motivant la décision de l'OMS de passage en phase pandémique six. La maladie affecte principalement les sujets âgés entre 5 à 50 ans avec une morbidité et une létalité actuellement modérées, proches de celles de la grippe saisonnière.

La plupart des formes graves et des décès sont observés chez des sujets de moins de 59 ans. Toutefois, de grandes incertitudes persistent concernant l'évolution de la pandémie, l'éventualité et de la date de survenue d'une seconde vague et du risque de réassortiments, notamment du fait de la co-circulation du virus pandémique et des virus saisonniers dans l'hémisphère Sud et de ses conséquences sur la virulence de ce virus ;

- a pris connaissance de l'état d'avancement et des perspectives de développement des vaccins pandémiques. Il ressort de cette analyse :

- que des vaccins dirigés contre le virus H5N1 ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une utilisation en situation pré-pandémique ou pandémique (le vaccin pandémique est un vaccin prototype (« *Mock-up* »)). Ces vaccins contiennent un adjuvant nouveau de type émulsion lipidique qui en renforçant l'immunogénicité devrait permettre une protection croisée en cas glissement antigénique, de réduire la quantité d'antigène nécessaire et de procurer un effet protecteur dès la première dose. Le caractère limité des études produites n'a permis initialement l'octroi d'une AMM que chez les adultes de 18 à 60 ans, des données récentes permettant l'extension prochaine de l'AMM aux sujets de plus de 60 ans. Des données d'immunogénicité et de tolérance chez l'enfant sont attendues dans les prochaines semaines ;

- que l'orientation des instances internationales (notamment les agences du médicament) est le développement d'un vaccin pandémique A(H1N1)v, sous forme d'une variation des vaccins prototype H5N1. Si les firmes productrices laissent espérer la mise à disposition de lots dès l'automne, il sera difficile d'extrapoler à ce nouveau vaccin les données d'immunogénicité et de tolérance des vaccins dirigés

contre le virus H5N1. Un minimum d'évaluation de ces nouveaux vaccins sera nécessaire. Les données ne seront vraisemblablement pas disponibles avant la fin de l'année et ne concerneront pas initialement les enfants. Or la perspective d'utiliser un adjuvant stimulant fortement l'immunité chez des sujets dont le système immunitaire est en pleine maturation n'est pas sans soulever des questions et doit être étudiée ;

- a pris connaissance des études de modélisation réalisées par l'InVS et l'Inserm en septembre 2008 pour le vaccin pandémique (modèle pandémique H5N1) et de la poursuite de ces travaux, intégrant la probabilité d'une mise à disposition des vaccins pandémiques alors que la circulation active des virus aura déjà commencé et l'impossibilité potentielle d'utilisation de ces vaccins chez l'enfant en l'absence d'AMM et de données d'immunogénicité et de tolérance ;

- a pris connaissance du rapport du Comité de lutte contre la grippe, fonctionnant en groupe de travail du CTV.

Après avis du Comité technique des vaccinations, le Haut conseil de la santé publique estime, compte tenu des nombreuses incertitudes concernant aussi bien la maladie que les vaccins ainsi que des potentiels aléas des études de modélisation, ne pas être à même de proposer à ce jour des recommandations concernant la stratégie d'utilisation des futurs vaccins pandémiques A(H1N1)v. Le Haut conseil de la santé publique souligne, qu'au travers de ces modèles :

- la vaccination précoce des enfants représente la stratégie la plus efficace pour enrayer le développement de la pandémie ;

- en l'absence de possibilité de vacciner les enfants, la vaccination précoce (dans les 15 jours suivant le début de la circulation active du virus) des adultes de 18 à 60 ans aurait un impact sur l'évolution de la pandémie sous réserve d'une couverture vaccinale rapidement élevée ;

- une vaccination décalée des enfants en fonction de l'évolution des AMM pourrait avoir un intérêt ;

- toutefois la mise en place d'une vaccination au-delà de 30 jours suivant le début de la circulation active du nouveau virus A(H1N1)v en France aurait un impact très limité sur l'évolution de la vague pandémique en cours en France, quelle que soit la population ciblée ;

- l'intérêt de la vaccination, outre son effet sur l'évolution de la pandémie, doit être évalué par rapport au bénéfice individuel des patients vaccinés : en situation de pandémie installée, le vaccin pourrait garder un intérêt chez les sujets ayant échappé à la maladie (en perspective d'une vague ultérieure), et surtout chez les sujets à risque de grippe sévère, c'est à dire les populations identifiées par le suivi de l'épidémiologie de la pandémie, les femmes enceintes et les personnes actuellement ciblées par les recommandations de vaccination contre la grippe saisonnière. Cependant l'épidémiologie actuelle du virus A(H1N1)v montre que les personnes âgées de 60 ans et plus ne représentent pas une population à risque.

Le Haut conseil de la santé publique rappelle que le degré d'efficacité clinique de la vaccination pandémique est incertain, la protection contre le virus pandémique pouvant être incomplète. Les mesures de protection barrière contre le virus doivent donc être maintenues (éviter, lavage des mains, port d'appareils de protection respiratoire...), même pour les sujets vaccinés.

Par ailleurs, le Haut conseil de la santé publique recommande que la balance bénéfice/risque de la vaccination par un vaccin pandémique soit évaluée régulièrement par les experts du Comité de lutte contre la grippe en fonction des données nouvelles (données épidémiologiques, cliniques et virologiques - données de tolérance et d'immunogénicité sur les vaccins - évolution des AMM).

Le Haut conseil de la santé publique demande qu'une pharmacovigilance active soit mise en place par l'Afssaps, dès lors que les vaccins pandémiques seraient utilisés.

Enfin, le Haut conseil de la santé publique, du fait de l'impossibilité à évaluer la balance bénéfice/risque de la vaccination (incertitude sur la gravité de la maladie, aucune donnée d'efficacité et de tolérance) estime inopportun, dans l'état actuel des connaissances, que les vaccins pandémiques puissent faire l'objet d'une obligation vaccinale, tant en population générale que pour les personnes fragilisées ou les personnels de santé.

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

Avis du Haut conseil de la santé publique relatif à la pandémie grippale : pertinence de l'utilisation d'un vaccin monovalent, sans adjuvant, dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v [variant]

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations.
Séance extraordinaire du 8 juillet 2009.

Cet avis vient en complément de l'avis du HCSP du 26 juin 2009 relatif à la pandémie grippale : pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v (variant).

Situation épidémiologique

En quelques semaines, depuis le début de l'alerte le 24 avril 2009, l'épidémie de grippe à virus A(H1N1)v s'est étendue sur tous les continents : 95 509 cas confirmés, dont 429 décès, ont été répertoriés par l'OMS à travers le monde à la date du 6 juillet 2009. Une circulation communautaire du virus est maintenant rapportée dans de nombreux pays¹.

La maladie affecte principalement les sujets âgés entre 5 à 50 ans avec une morbidité et une létalité actuellement modérées, proches de celles de la grippe saisonnière. La plupart des formes graves et des décès sont observés chez des sujets de moins de 59 ans. Une hypothèse émise pour expliquer cette distribution inhabituelle (exceptée lors de la « grippe espagnole ») est que les personnes assez âgées bénéficieraient d'une mémoire immunitaire vis-à-vis de ce virus particulière par rapport au reste de la population. Cette mémoire immunitaire viendrait du fait qu'elles auraient fait leur primo-infection grippale avec un virus A(H1N1) antigéniquement dérivé du virus de la grippe espagnole dont l'hémagglutinine partage un ancêtre commun avec l'ancêtre de l'hémagglutinine portée par les virus du lignage porcine classique.

Des incertitudes persistent concernant l'évolution de la pandémie ainsi que l'éventualité et la date de survenue d'une seconde vague. De même le risque de réassortiments, notamment du fait de la co-circulation du virus pandémique et des virus saisonniers dans l'hémisphère Sud, et ses conséquences sur la virulence du virus restent largement hypothétiques.

Les vaccins dirigés contre les virus influenza

Les vaccins en prévention de la grippe saisonnière en France

Les vaccins utilisés sont des vaccins inactivés préparés à partir de virus cultivés sur œufs, fragmentés, inactivés, purifiés et concentrés. Ils sont trivalents (deux souches de virus influenza A et une de virus influenza B, chaque valence comprend 15 µg d'hémagglutinine) et leur composition est actualisée à chaque saison. Les vaccins classiques ne contiennent pas d'adjuvants à l'exception d'un qui comporte un

adjuvant à base de squalène (émulsion lipidique) mais n'est recommandé que pour les patients de 65 ans et plus. Le schéma vaccinal en primo-vaccination est de 2 doses chez les enfants de moins de 9 ans n'ayant pas été infectés ou vaccinés, la seconde dose devant être injectée au moins 4 semaines plus tard.

Les vaccins pandémiques

Des vaccins ont été développés à partir des souches A(H5N1) circulant en Asie. Plusieurs laboratoires ont développé des vaccins contenant un adjuvant de type émulsion lipidique qui contribue à majorer la réponse immunitaire humorale et cellulaire induite, à réduire la dose d'antigène vaccinal nécessaire (jusqu'à 3,75 µg d'hémagglutinine par dose) et à élargir l'éventail des souches couvertes. Un laboratoire a développé un vaccin produit sur cellules, basé sur virus entier sans adjuvant et contenant 7,5 µg d'hémagglutinine par dose² [1].

Les instances internationales, notamment les agences du médicament, s'orientent vers le développement d'un vaccin pandémique A(H1N1)v sous forme d'une variation des vaccins prototypes A(H5N1). Des évaluations minimales étant nécessaires pour ces vaccins, les données ne seront vraisemblablement pas disponibles avant la fin de l'année 2009 et ne concerneront pas initialement les enfants.

Concernant les adjuvants de type émulsion lipidique, l'absence de données de tolérance à long terme et la perspective d'utiliser un adjuvant stimulant fortement l'immunité chez des sujets dont le système immunitaire est en pleine maturation n'est pas sans soulever de nombreuses questions [2].

L'agence européenne du médicament (EMA) considère que la souche A(H1N1)v ne pouvait être identifiée comme un variant d'un virus saisonnier et devait être considérée comme une souche pandémique [3]. Par conséquent, ceci implique qu'il ne peut y avoir de variation à partir du vaccin saisonnier même pour un vaccin sans adjuvant.

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

Un élément important conditionnant l'impact des moyens de lutte contre une pandémie est la rapidité de leur mise en place. Ainsi, concernant la vaccination, les études de modélisation réalisées par

l'Institut de veille sanitaire et l'Inserm ont montré que [1-2] :

- l'impact de la vaccination est fortement lié aux délais de sa mise en œuvre ;
- la vaccination précoce des enfants représente la stratégie la plus efficace pour enrayer le développement de la pandémie. Toutefois, une vaccination décalée des enfants en fonction de l'évolution des autorisations de mise sur le marché (AMM) pourrait avoir un intérêt ;
- l'intérêt de la vaccination des adultes ne peut être écartée ;
- une vaccination mise en place au-delà de 30 jours suivant le début de la circulation active du A(H1N1)v aurait un impact très limité sur l'évolution de la vague pandémique en cours en France, bien que gardant un intérêt individuel pour certaines catégories de population.

Au total

Du fait des délais de production et d'obtention des AMM (en particulier chez l'enfant), la disponibilité tardive des vaccins pandémiques A(H1N1)v avec adjuvant peut entraîner une campagne de vaccination retardée par rapport au début de la vague pandémique.

La question est donc posée de l'intérêt d'un vaccin monovalent sans adjuvant qui pourrait être utilisé en population générale ou dans certains groupes de populations vulnérables (nourrissons, jeunes enfants, femmes enceintes, etc.) si ce type de vaccin pouvait être disponible plus rapidement que les vaccins avec adjuvant.

Le Haut conseil de la santé publique confirme son précédent avis et estime, compte tenu de l'absence totale de données d'immunogénicité et de tolérance sur les vaccins pandémiques A(H1N1)v monovalents sans adjuvant et des incertitudes sur la maladie, ne pas être à même de proposer à ce jour des recommandations concernant la stratégie d'utilisation de ces futurs vaccins pandémiques. En outre, les recommandations françaises devront tenir compte des prochaines préconisations en matière de vaccins pandémiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de l'EMA.

En l'état actuel des connaissances sur la grippe A(H1N1)v, à partir des études de modélisation citées *supra* et des connaissances acquises par les essais cliniques et l'utilisation des vaccins existants contre les virus influenza, le Haut conseil de la santé publique rappelle les points suivants :

- l'impact de la vaccination sur l'évolution de la pandémie est fortement lié aux délais de

¹ Source InVS : <http://www.invs.sante.fr>

² Ce vaccin a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'EMA (European Medicinal Evaluation Agency) en mars 2009.

mise en place de la stratégie vaccinale, comme le montre également la littérature ;

- la vaccination des sujets âgés de 5 à 50 ans, qui représentent actuellement l'essentiel des tranches d'âge touchées, serait plus efficace que la vaccination de l'ensemble de la population ;
- la stratégie la plus efficace est, cependant, la vaccination précoce des enfants : une stratégie utilisant des vaccins pandémiques sans adjuvant pourrait être privilégiée si ces vaccins pouvaient être mis à disposition et utilisés plus rapidement que les autres ;
- les dates de disponibilité des vaccins pandémiques, quel que soit le type de vaccin, ainsi que leur statut réglementaire ne sont pas connus à ce jour ;
- il existe des incertitudes sur l'immunogénicité d'un vaccin sans adjuvant dans une population majoritairement naïve pour le virus A(H1N1)v. La quantité optimale d'hémagglutinine du virus A(H1N1)v et le nombre de doses de vaccin nécessaires pour atteindre un seuil de protection suffisant font partie de ces inconnues. De ce fait, un schéma vaccinal ne peut pas être proposé à ce jour, il ne comportera toutefois pas moins de deux doses ;
- dans son avis du 26 juin 2009, le Haut conseil de la santé publique a souligné que l'intérêt de la vaccination avec un vaccin A(H1N1)v avec adjuvant, outre son effet sur l'évolution de la pandémie, doit être évalué par rapport au bénéfice individuel des patients vaccinés. En situation de pandémie installée, le vaccin pourrait garder un intérêt chez les sujets n'ayant pas été infectés par le virus (en perspective d'une vague ultérieure), et surtout chez les sujets à risque de grippe sévère, c'est-à-dire les populations identifiées par le suivi épidé-

miologique de la pandémie, les femmes enceintes et les personnes actuellement ciblées par les recommandations de la vaccination contre la grippe saisonnière en raison de leur état de santé.

Le Haut conseil de la santé publique souligne que :

- dans une situation pandémique, proposer aux enfants âgés de plus de 3 ans³ le vaccin avec adjuvant évalué chez l'adulte pourrait être une solution acceptable, y compris dans le cadre d'une autorisation d'utilisation par décision des autorités nationales de santé. Au-dessous de cet âge, l'option à retenir serait de proposer un vaccin sans adjuvant. Cette position devra être revue en fonction des données d'immunogénicité et de tolérance de ce type de vaccin et de la sévérité de la maladie ;
- les mêmes considérations que pour l'enfant âgé de moins de 3 ans s'appliquent à la femme enceinte dont le système immunitaire est modifié ;
- à ce jour, il n'est pas envisagé de vacciner les enfants de moins de six mois pour lesquels une protection indirecte pourrait être procurée par l'immunisation de l'entourage immédiat ;
- l'intérêt de la vaccination des personnes de plus de 60 ans à l'aide d'un vaccin avec ou sans adjuvant est discutable car ces personnes semblent actuellement peu affectées par la grippe à virus A(H1N1)v et certaines d'entre elles [4,5] pourraient bénéficier d'une mémoire immunitaire résiduelle.

Le Haut conseil de la santé publique rappelle que le degré d'efficacité clinique de la vaccination pandémique, quel que soit le type de vaccin administré, est incertain et qu'elle peut ne procurer qu'une protection incomplète

³ Âge correspondant aux essais cliniques.

contre le virus pandémique. Les mesures de protection barrière contre le virus doivent donc être maintenues (éviter, lavage des mains, port d'appareils de protection respiratoire...), même par les sujets vaccinés.

Par ailleurs, le Haut conseil de la santé publique recommande que la balance bénéfice/risque de la vaccination par un vaccin pandémique soit évaluée régulièrement par les experts du Comité de lutte contre la grippe en fonction des données nouvelles (surveillance épidémiologique de l'Institut de veille sanitaire, clinique et virologique - données de tolérance et d'immunogénicité sur les vaccins - évolution des AMM).

Enfin, le Haut conseil de la santé publique demande qu'en complément du plan européen de gestion des risques, un plan national soit mis en place par l'Afssaps, dès lors que les vaccins pandémiques seraient utilisés, quel que soit le type de vaccin administré.

Références

- [1] Avis et rapport du Haut Conseil de la santé publique relatif à la pandémie grippale : pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H5N1) - 5 septembre 2008.
- [2] Avis et rapport du Haut Conseil de la santé publique relatif à la pandémie grippale : pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v - 26 juin 2009.
- [3] Guideline EMEA disponible sur le site : <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/498603en.pdf>
- [4] Relevé épidémiologique hebdomadaire - OMS - N°21.2009, 84, 185-196. Disponible sur le site : <http://www.who.int/wer/2009/wer8421/en/index.html>
- [5] Relevé épidémiologique hebdomadaire - OMS - N°22.2009, 89, 197-212. Disponible sur le site : <http://www.who.int/wer/2009/wer8422/en/index.html> d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v (variant).

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

Avis du Haut conseil de la santé publique. Recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations.
Séance extraordinaire du 7 septembre 2009.

1. Pandémie grippale A(H1N1)2009¹

Depuis le début de l'alerte, l'épidémie de grippe A(H1N1)2009 s'est étendue sur tous les continents en quelques semaines :

- 24 avril 2009 : alerte de l'OMS sur la survenue de cas humains de grippe A(H1N1)2009 confirmés virologiquement avec transmission interhumaine au Mexique et aux États-Unis. Le virus isolé est un virus émergent susceptible d'être à l'origine d'une pan-

démie du fait de l'existence d'une transmission inter humaine identifiée (le 1^{er} cas de l'épidémie A(H1N1)2009 a été identifié *a posteriori* à la date du 17 mars) ;

- 27 avril 2009 : 3 premiers cas en Europe ;
- l'OMS relève successivement les niveaux d'alerte pandémique de 3 à 4 le 26 avril ; de 4 à 5 le 27 avril ;
- 29 avril 2009 ; propagation du virus en Europe, après l'Espagne et la Grande-Bretagne, l'Allemagne, l'Autriche et la Suisse sont touchés ;
- en France : passage le 30 avril 2009 en situation 5A du plan pandémique français ;

- 2 mai 2009 : apparition du virus en Asie (Corée du Sud et Hong-Kong) ;

- à partir du 8 mai 2009 : le nombre des cas déclarés aux États-Unis et au Mexique est devenu plus difficile à suivre car ces pays ont abandonné progressivement la surveillance individuelle au profit d'une surveillance de type grippe saisonnière ;

- 2 juin 2009 : 1^{er} cas avéré sur le continent africain (Égypte).

- 11 juin 2009 : l'OMS décide le passage en phase 6. L'état de pandémie est déclaré.

¹ A(H1N1)v identifie le virus émergent.

La mise en alerte des systèmes de veille sanitaire dans de nombreux pays a ainsi permis de suivre la diffusion de l'épidémie et d'observer l'évolution rapide du nombre des cas et de pays touchés. Une circulation communautaire du virus est rapportée dans de nombreux pays.

Il est à noter que la grippe à virus A(H1N1)v, initialement appelée grippe porcine par l'OMS, a également été nommée, par différentes institutions internationales, grippe nord-américaine, grippe mexicaine ou grippe nouvelle avant que l'OMS ne recommande le nom de grippe pandémique A(H1N1)2009.

À ce jour :

- En métropole, la circulation du virus est avérée mais reste limitée². Le nombre de consultations en médecine de ville pour grippe clinique augmente depuis plusieurs semaines d'après les données du Réseau Sentinelles de l'Inserm, même si le seuil épidémique n'a pas été atteint à ce jour. En semaine 35, ce nombre était estimé à 36 000, soit un excès d'environ 30 000 consultations par rapport à la moyenne historique pour la même semaine depuis 1984. Cet excès inclut les consultations liées au virus A(H1N1)v ainsi que la probable augmentation du recours aux soins des personnes atteintes d'un syndrome grippal en raison de la médiatisation de la situation épidémiologique liée à la circulation de ce nouveau virus. Cependant, cette estimation ne prend pas en compte les formes cliniques moins symptomatiques, notamment les patients présentant une fièvre inférieure ou égale à 39°C.

- Dans les communautés d'outre-mer, l'activité grippale continue d'augmenter en Martinique, alors qu'elle diminue en Guadeloupe. Sur l'île de La Réunion (actuellement en saison hivernale), l'activité grippale en médecine libérale poursuit son augmentation et est très supérieure à l'activité maximale observée à la même période au cours des 5 dernières années.

- Dans l'ensemble des territoires français de l'Océan Pacifique (Nouvelle-Calédonie, Polynésie française et Wallis et Futuna), l'épidémie de grippe A(H1N1)2009 progresse fortement actuellement en hiver austral, saison propice à la diffusion des virus grippaux.

D'après les données internationales et nationales disponibles à ce jour, les tableaux cliniques des cas de grippe vont d'une atteinte bénigne et non fébrile des voies respiratoires supérieures à des pneumonies sévères voire mortelles. La maladie affecte principalement les sujets âgés de 5 à 50 ans. L'incidence de l'infection est la plus basse parmi les personnes âgées de 65 ans et plus [1]. Une hypothèse émise pour expliquer cette distribution inhabituelle est qu'une proportion de ces personnes est assez âgée pour bénéficier d'une mémoire immunitaire vis-à-vis de ce virus particulier par rapport au reste de la population naïve. Cette mémoire immunitaire viendrait du fait que ces sujets auraient été infectés antérieurement par un virus A(H1N1) antigéniquement dérivé du virus de la grippe espagnole H1N1, dont l'hémagglutinine partage un ancêtre commun avec l'ancêtre de l'hémagglutinine portée

par les virus du lignage porcin classique et contenu dans le virus A(H1N1)v.

L'évaluation de la létalité pendant une épidémie est un exercice difficile pour trois raisons principales³. Les décès (numérateurs) sont beaucoup mieux documentés et comptés de manière plus exhaustive que les cas (dénominateurs), induisant une surestimation de la létalité. Les décès survenant de manière retardée par rapport au début de la maladie, les données disponibles un jour donné portant sur le nombre de cas et de décès notifiés ont tendance à sous-estimer la létalité. Enfin, l'imputabilité d'un décès à la grippe A(H1N1)2009 est très souvent difficile à établir.

Sur la base des données actuellement disponibles, la létalité de la grippe A(H1N1)2009 apparaît actuellement modérée, proche de celle de la grippe saisonnière. Cependant, à la différence de ce qui est observé durant les épidémies saisonnières, au cours desquelles plus de 90% des décès surviennent chez des personnes âgées, la plupart des formes graves et des décès liés à la grippe A(H1N1)2009 sont observés chez des sujets de moins de 60 ans [1]. De plus, environ un tiers des décès surviennent chez des sujets sans co-morbidité associée, les femmes enceintes constituant un groupe particulièrement à risque.

2. Les moyens de réponse possible à la pandémie grippale

La possibilité de contrôler la pandémie 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. Un élément important conditionnant l'impact de ces mesures est la **rapidité de mise en place** de chacune des stratégies.

Les moyens sanitaires de prévention et de lutte contre la pandémie comprennent entre autres des moyens d'action de type individuel (respect des règles d'hygiène ou port d'équipements de protection...) ou des démarches de type collectif (restriction des regroupements par exemple) ainsi que l'utilisation des antiviraux et vaccins.

Les antiviraux sont destinés **en priorité au traitement curatif**. Leur utilisation préventive n'est envisagée que dans certaines situations⁴.

Le vaccin est le meilleur moyen de prévention contre la grippe, en termes d'efficacité et de coût. Il est rappelé que :

- les vaccins disponibles en prévention de la **grippe saisonnière**, sont, en Europe, préparés à partir de virus cultivés sur œufs, fragmentés, inactivés, purifiés et concentrés. Ils sont trivalents (deux souches de virus *influenza A* et une de virus *influenza B*, chaque valence comprend 15 µg d'hémagglutinine) et leur composition est actualisée à chaque saison. Les vaccins classiques ne contiennent pas d'adjuvants à l'exception d'un qui comporte un adjuvant à base de squalène (émulsion lipidique) mais n'est recommandé que pour les patients de 65 ans et plus ;

- d'après les données disponibles, le vaccin antigrippal saisonnier utilisé au cours de l'hiver 2008-2009 n'induit pas de protection croisée vis-à-vis du virus émergent [2] ;

- il n'y a pas encore de données disponibles sur la protection croisée avec le vaccin contre la grippe saisonnière 2009-2010.

3. Les vaccins pandémiques

Rappels sur les vaccins dirigés contre le virus aviaire A(H5N1)

L'état des lieux en matière de développement et d'enregistrement auprès de l'agence européenne du médicament (EMA) des vaccins dirigés contre le virus grippal A(H5N1) est présenté dans l'annexe 1. La nécessité de développer très rapidement un vaccin pandémique, une fois la souche responsable connue, avait conduit l'EMA à partir de 2004 à émettre des recommandations destinées aux laboratoires développant ce type de vaccin. Ainsi, des vaccins prototypes ("*Mock-up*" pandemic vaccines) ont été développés à partir des souches A(H5N1) circulant en Asie. À noter que d'autres souches « pandémiques » (H5N3 ou H9N2) ont également fait l'objet d'une évaluation dans le cadre des dossiers d'AMM.

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont développé des vaccins contenant un adjuvant de type émulsion lipidique qui contribue à majorer la réponse immunitaire humorale et cellulaire induite, à réduire la dose d'antigène vaccinal nécessaire (jusqu'à 3,75 µg d'hémagglutinine par dose) et à élargir l'éventail des souches couvertes. Une charge antigénique plus faible permet d'augmenter le nombre de doses vaccinales produites et une diminution du délai de leur mise à disposition.

Une firme a développé un vaccin produit sur cellules, basé sur virus entier sans adjuvant et contenant 7,5 µg d'hémagglutinine par dose.

Il est rappelé que les vaccins pandémiques prototypes ont été définis comme ne pouvant être commercialisés que si une pandémie de grippe a été déclarée officiellement par l'OMS/EU et à la condition que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) prenne en considération la souche pandémique officiellement déclarée. À ce jour, quatre vaccins pandémiques ont obtenu une AMM. En revanche, les vaccins à usage « pré-pandémique » pouvaient être utilisés avant la déclaration officielle d'une situation pandémique. Un seul vaccin a obtenu une AMM dans l'indication « immunisation active contre le sous-type A(H5N1) du virus de la grippe ». Le Haut conseil de la santé publique (HCSP)⁵ a émis, dans un avis en date du 5 septembre 2008, des recommandations sur la pertinence et le moment de l'utilisation de ce vaccin.

Les vaccins pandémiques dirigés contre le virus A(H1N1)v

L'état des lieux en matière de développement et d'enregistrement auprès de l'agence européenne du médicament (EMA) des vaccins dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v est présenté dans l'annexe 2.

² Cf. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, InVS : http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_dossier/default.htm

³ Cf. note DIT-InVS décès A(H1N1)2009 : http://www.invs.sante.fr/international/notes/note_deces_grippe_A_h1n1_140809.pdf

⁴ Cf. Site du ministère de la Santé : <http://www.sante-sports.gouv.fr/dossiers/sante/grippe-A-H1N1/grippe-A-H1N1.html>

⁵ www.hcsp.fr

Vaccins pandémiques prototypes ayant déjà obtenu une AMM pour la souche H5N1

L'enregistrement d'un vaccin pandémique A(H1N1)v se fait sous forme d'une modification du dossier des vaccins prototypes A(H5N1), pour mettre à jour la composition du vaccin et les aspects liés à sa fabrication selon une procédure d'évaluation accélérée. Les demandes de modification de 3 vaccins pandémiques prototypes ont été soumises par Novartis, GSK et Baxter à l'EMA, début juillet 2009. L'évaluation des données de procédé de fabrication et de production par le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) est en cours. Un avis du CHMP est prévu fin septembre. Les données cliniques chez l'adulte et l'enfant seront disponibles fin 2009-début 2010.

Vaccins pandémiques sans AMM actuelle

L'enregistrement se fait sur la base d'un dossier comprenant des données pharmaceutiques et cliniques selon une procédure d'évaluation accélérée.

Pertinence du développement et de l'utilisation d'un vaccin pandémique avec adjuvant

L'intérêt de développer des vaccins grippaux avec adjuvant a été exacerbé par le développement des vaccins pré-pandémiques et pandémiques H5N1. Les adjuvants nouveaux, de type émulsion lipidique, sont apparus comme des innovations majeures en :

- permettant une réponse immune, alors qu'en leur absence la réponse immune ne permettait pas d'envisager un effet protecteur ;
- permettant de réduire sensiblement les quantités d'antigène nécessaires, et par là même, possibilité de produire plus de doses de vaccins ;
- procurant une immunité croisée face à des souches mutées.

Ces adjuvants ont déjà été utilisés en clinique puisqu'un des vaccins saisonniers en contient. Ce

vaccin, réservé aux personnes âgées de plus de 65 ans, a été utilisé (plus de 27 millions de sujets vaccinés dans le monde) et n'a pas entraîné d'effets adverses [3]. Un adjuvant du même type est contenu dans un des vaccins contre le papillomavirus. Peu utilisé en France, ce vaccin est utilisé en Grande-Bretagne sans qu'il existe à ce jour de signal de pharmacovigilance. Par ailleurs, un essai clinique limité (130 enfants) réalisé chez l'enfant de 6 à 35 mois concernant un vaccin saisonnier contenant l'adjuvant MF-59 a confirmé la meilleure immunogénicité du vaccin adjuvé, comparé au non adjuvé, associée à un profil de tolérance comparable, y compris après administration d'une seconde dose 1 an plus tard [4].

Ainsi donc, il n'existe actuellement aucun signal permettant de craindre la survenue d'effets secondaires graves suite à l'utilisation de vaccins grippaux adjuvés. Toutefois, l'expérience reste limitée et

4. Recommandations de stratégie vaccinale au niveau international (OMS, ECDC et différents pays)		
Pays ou institutions	Professionnels	Population
OMS 7 juillet 2009	Première priorité Agents de soins de santé	Puis, par ordre de priorité : 1. Femmes enceintes 2. Sujets de plus de 6 mois atteints d'une affection chronique grave 3. Jeunes adultes âgés de 15 à 49 ans en bonne santé 4. Enfants en bonne santé 5. Adultes âgés de 50 à 64 ans en bonne santé 6. Adultes âgés de 65 ans et plus en bonne santé
ECDC Août 2009	1. Personnels de santé 2. Personnes ayant en charge des patients immunodéprimés 3. Personnes s'occupant de nourrissons de moins de 6 mois 4. Travailleurs essentiels	1. Personnes âgées de moins de 65 ans et présentant des affections chroniques (maladies cardiovasculaires ou pulmonaires, troubles métaboliques, maladies rénales ou hépatiques, immunosuppression, maladies neurologiques ou neuromusculaires ou maladie qui altère l'immunité ou qui est préjudiciable à la fonction respiratoire). 2. Jeunes enfants (spécialement de moins de 2 ans) 3. Femmes enceintes 4. Enfants
USA ACIP 21 août 2009	Personnels des services de soins et des urgences qui ont des contacts directs avec des patients ou du matériel infecté	Sans ordre de priorité 1. Femmes enceintes 2. Personnes qui vivent ou qui s'occupent de nourrissons de moins de 6 mois (parents, fratrie, garde...) Et, selon la disponibilité des vaccins Soit : 3. Enfants âgés entre 6 mois et 4 ans 4. Enfants et adolescents âgés de 5 à 18 ans qui ont des conditions médicales qui les exposent à un risque plus élevé de complications liées à la grippe Soit : 5. Enfants âgés entre 6 mois et 24 ans 6. Personnes âgées de 25 à 64 ans qui ont des conditions médicales qui les exposent à un risque plus élevé de complications liées la grippe Ensuite 7. Personnes âgées de 65 ans et plus appartenant aux groupes à risque médicaux de la vaccination saisonnière
Grande-Bretagne Department of Health 14 août 2009	Professionnels de santé et médico-sociaux (social care) en première ligne Vaccination commence en même temps que le premier groupe à risque	Par ordre de priorité : 1. Personnes âgées entre 6 mois et 65 ans qui appartiennent aux groupes à risques pour le vaccin de la grippe saisonnière 2. Femmes enceintes (selon les indications données par les laboratoires) 3. Entourage familial des personnes immunodéprimées 4. Personnes âgées de 65 ans et plus appartenant aux groupes à risque cliniques de la vaccination saisonnière Pas de recommandation de vacciner tous les enfants en dehors de ceux appartenant aux groupes à risque La recommandation de vacciner toute la population en bonne santé est en fonction de l'évolution de la pandémie et des données cliniques
Suisse Commission fédérale pour les vaccinations 13 août 2009	Première priorité Professionnels de santé et Professionnels en charge des nourrissons âgés de moins de 6 mois	Puis, par ordre de priorité : 1. Femmes enceintes de préférence dès le 2 ^{ème} trimestre ou dans le post-partum 2. Enfants dès l'âge de 6 mois et adultes jusqu'à 64 ans atteints d'affection chronique grave (maladies cardiaques ou pulmonaires, troubles métaboliques, insuffisance rénale, immunosuppression ou hémoglobinopathies) 3. Entourage familial de ces patients et des nourrissons âgés de moins de 6 mois Ensuite 4. Personnes âgées de 65 ans et plus atteintes d'une affection chronique grave (maladies cardiaques ou pulmonaires, troubles métaboliques, insuffisance rénale, immunosuppression ou hémoglobinopathies) Enfin 5. Personnes désirant se protéger
Pays-Bas Réunion d'experts 10 août 2009 Révision prévue en septembre	Personnel médical en contact direct avec les patients qui sont médicalement à risque	1. Sujets qui sont médicalement à risque et pour qui la vaccination saisonnière est recommandée et toutes les personnes âgées de plus de 60 ans en bonne santé 2. Femmes enceintes (deuxième et troisième trimestre) appartenant à un groupe médicalement à risque 3. Membres de la famille ou soignants bénévoles de personnes qui sont hautement susceptibles de développer une maladie grave ou de mourir des suites de la grippe
Allemagne Robert Koch Institut et Paul-Ehrlich Institut 30 juin 2009	Première priorité « personnel clé »	Puis, par ordre de priorité : 1. Personnes atteintes de pathologies chroniques 2. Personnes âgées 3. Reste de la population

notamment il n'existe pas de données suffisantes concernant leur utilisation chez des sujets dont le système immunitaire est immature (jeunes enfants) ou modifié (femmes enceintes, immunodéprimés). Il n'existe pas de données expérimentales sur la manière dont ces adjuvants pourraient influencer les réponses Th1 et Th2 dans ces circonstances.

Pertinence du développement et de l'utilisation d'un vaccin pandémique sans adjuvant

Il existe de ce fait un consensus scientifique sur l'intérêt de disposer d'un vaccin A(H1N1)v sans adjuvant pour ces populations. Un laboratoire pourra déposer un dossier d'AMM centralisée «duplicata» de son dossier avec adjuvant mais le calendrier d'une telle procédure sera nécessairement consécutif à celui de la procédure actuelle (donc après mi-décembre 2009). Une AMM nationale française pourrait être envisagée en l'absence de souhait des États membres et de l'EMA d'évaluation communautaire des données.

Une mise à disposition selon l'article L3131 ou dans le cadre d'ATU de cohorte pour un vaccin sans adjuvant paraît aussi possible, sous réserve de données cliniques satisfaisantes. Toutefois, il est précisé que la quantité de doses de ce vaccin sans adjuvant sera limitée. 800 000 doses de vaccins contre le virus A(H1N1)v non adjuvancé sont prévus mi-octobre. Les autres doses seront délivrées courant décembre.

Par ailleurs, un laboratoire a développé un vaccin sans adjuvant à partir d'un virus entier. Il n'existe pas, à ce jour, de données de tolérance concernant ce type de vaccins, notamment dans le même type de population que *supra*.

5. Avis déjà émis par le HCSP sur les vaccins dirigés contre le virus A(H1N1)v

Dès le 11 juin 2009, considérant la survenue possible d'une pandémie due au virus grippal A(H1N1)v pendant l'automne-hiver 2009-2010 et la mise à disposition des vaccins pandémiques probablement retardée par rapport au début de la vague pandémique, le Directeur général de la santé a demandé au HCSP d'émettre un avis sur l'impact que pourrait avoir une campagne de vaccination débutant avant ou en même temps qu'une vague pandémique sur le taux d'attaque, la mortalité et la morbidité de la grippe pandémique. Il était également demandé au HCSP de se prononcer sur l'intérêt d'une obligation vaccinale contre le virus A(H1N1)v soit pour l'ensemble de la population, soit pour certaines catégories de personnels afin d'enrayer ou de réduire significativement la diffusion virale au sein de la population générale ou de certaines catégories de populations fragiles.

Dans son avis du 26 juin 2009, le HCSP s'est prononcé sur la pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v.

Du fait des délais de production et d'obtention des AMM, en particulier chez l'enfant, la disponibilité tardive des vaccins pandémiques A(H1N1)v avec

adjuvant entraînera probablement une campagne de vaccination retardée par rapport au début de la vague pandémique. La question a donc été posée de l'intérêt de l'utilisation d'un vaccin monovalent sans adjuvant si ce type de vaccin pouvait être disponible plus rapidement que ceux avec adjuvant et autorisé selon la procédure dite de « variation de souche ». En conséquence, le 29 juin 2009, le Directeur général de la santé a demandé au HCSP d'émettre un avis sur l'utilisation de vaccins pandémiques sans adjuvant. Dans son avis du 8 juillet 2009, le HCSP s'est prononcé sur la pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v sans adjuvant en population générale ou dans certains groupes de populations vulnérables (enfants de moins de 3 ans et femmes enceintes notamment).

6. Personnes exposées au risque

Classiquement, les nourrissons, les personnes âgées de 65 ans et plus, les sujets présentant des maladies chroniques sous-jacentes ou une immunosuppression sont exposés à un risque accru de décès ou de complications de la grippe saisonnière.

La vulnérabilité d'une population exposée à un virus pandémique dépend en partie du niveau d'immunité préexistant et de la proportion de sujets présentant des états pathologiques ou autres susceptibles d'accroître le risque d'une atteinte grave ou mortelle.

Selon les données disponibles :

- les tranches d'âge les plus touchées par le virus A(H1N1)v sont celles comprises entre 5 et 50 ans ;
- la très grande majorité des cas graves et des décès sont enregistrés chez les sujets âgés de moins de 60 ans [5] ;
- la majorité des sujets décédés (entre 50 et 90%) présentaient des pathologies sous-jacentes. Les facteurs de risque associés à la survenue du décès sont globalement identiques à ceux retrouvés pour la grippe saisonnière, à savoir la présence de maladies chroniques sous-jacentes (pathologie cardio-vasculaire, respiratoire, hépatique ou rénale, immunosuppression ou diabète). Il peut cependant exister un biais concernant le recueil de ces données par les cliniciens ne rapportant que les facteurs de risque déjà connus pour la grippe saisonnière ;
- la grossesse constitue un terrain prédisposant aux complications pour la grippe A(H1N1)2009, le risque maternel est plus élevé au cours du 3^{ème} trimestre. Aux États-Unis, entre le 15 avril et le 18 mai 2009, 32% des femmes enceintes infectées ont été hospitalisées. Le taux d'hospitalisation est plus élevé chez les femmes enceintes qu'en population générale (0,32/100 000 *versus* 0,076/100 000). La grossesse semble également apparaître comme un facteur de risque de décès. Entre le 15 avril et le 16 juin 2009, 6 des 45 décès notifiés aux États-Unis, par les CDC, étaient des femmes enceintes, soit 13% des décès survenus aux États-Unis [6,7].
- l'obésité (avec un indice de masse corporelle (IMC >30) ou l'obésité morbide (IMC >40) apparaît également comme un facteur de risque de décès de grippe A(H1N1)2009. Cependant la part de l'obésité

et des co-morbidités qui y sont fréquemment associées reste à déterminer [1] ;

- la problématique spécifique des enfants reste mal connue, les données disponibles étant peu précises en matière de tranche d'âge. L'exposition au risque doit donc être principalement extrapolée à partir des données connues concernant la grippe saisonnière. Par rapport à la population générale, les nourrissons âgés de moins de 6 mois se singularisent par un excès de risque de mortalité et ceux âgés de 0 à 2 ans et surtout ceux âgés de 0 à 1 an ont un excès de risque d'hospitalisation [8,9]. Cependant, les données américaines, publiées le 4 septembre 2009, à partir des 477 décès liés au virus A(H1N1)v, notifiés aux CDC à la date du 8 août 2009, ne confirment pas, à ce stade, l'existence d'un sur-risque de décès, par rapport aux autres tranches d'âge, pour les nourrissons de moins de 6 mois sans pathologie associée [10]. Les enfants d'âge scolaire représentent les catégories de population les premières touchées et les plus touchées ainsi que la source de dissémination de la grippe dans la communauté [11].

Le début de l'épidémie ne remontant qu'à avril 2009, l'ensemble des connaissances acquises reste à compléter et à confirmer au cours des mois à venir, notamment par le suivi des épidémies en cours dans les pays de l'hémisphère Sud.

L'accès au système de soins, aux niveaux pré-hospitalier et hospitalier, et son efficience modulent l'impact d'une pandémie. Les professionnels de santé et de secours qui y participent en première ligne sont ainsi particulièrement exposés au risque, et notamment le personnel pré et extrahospitalier. Il est rappelé que, dans un avis en date du 14 mai 2004, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) avait émis une recommandation relative à la stratégie vaccinale en cas de pandémie grippale, en fonction des disponibilités du vaccin pandémique. Cette recommandation avait été établie en tenant compte de l'utilité sociale des groupes, de la gravité potentielle de la maladie et selon le terrain et enfin du rôle de ces groupes dans la transmission virale.

Le premier groupe identifié était celui des professionnels de santé nécessaires au maintien de l'organisation des soins. Les justifications de cette recommandation étaient les suivantes :

- rôle pivot de ces personnes dans la mise en œuvre du plan d'intervention ;
- rôle dans la réduction de la mortalité (grippe et autres pathologies) par la prise en charge des malades ;
- limitation du rôle contaminant de ces personnes vis-à-vis des sujets particulièrement à risque.

Recommandations du Haut conseil de la santé publique

Le Comité technique des vaccinations (CTV) s'est réuni le 3 septembre 2009, la commission spécialisée Maladies transmissibles (CsMT) le 7 septembre 2009, afin d'élaborer les recommandations suivantes du Haut conseil de la santé publique en réponse à la saisine du Directeur général de la santé en date du

17 août 2009 (cf. annexe 3). Ces recommandations ont été élaborées à partir d'un avis du CTV et de travaux du Comité de lutte contre la grippe.

Le Haut conseil de la santé publique rappelle qu'*in fine*, toutes les personnes qui désirent être vaccinées devraient pouvoir l'être.

Au vu de la probable diffusion large et rapide du virus et des délais de mise à disposition des doses de vaccins, l'objectif principal de la vaccination est la réduction du risque de formes graves et de décès de grippe plus que la maîtrise de la dynamique épidémique, qui reste néanmoins souhaitable.

Le Comité technique des vaccinations et la commission spécialisée Maladies transmissibles estiment légitime que des groupes prioritaires puissent être identifiés sur des critères autres que sanitaires. Ils estiment par contre que la détermination de groupes de personnes ou de professionnels à vacciner pour des raisons autres que sanitaires ne relève pas de leur compétence.

La mise à disposition progressive des vaccins impose l'établissement de priorités qui tiennent compte :

- de l'exposition au virus ;
- des facteurs de risque de complications graves (facteurs de risque encore incomplètement connus, en partie extrapolés à partir des facteurs de risque connus pour la grippe saisonnière ;
- d'éléments éthiques [12,13].

Du fait des incertitudes et des aléas concernant :

- la pandémie : date d'apparition des vagues, potentiel évolutif et gravité ;
- les vaccins : du fait de la mise à disposition échelonnée et du nombre de doses disponibles dans le temps.

Les recommandations émises dans ce document doivent pouvoir être adaptées dans le temps.

En conséquence et dans l'état actuel des connaissances sur la grippe à virus A(H1N1)v, le Haut conseil de la santé publique recommande :

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

Pour le vaccin grippal saisonnier

Rien ne permet à ce jour d'affirmer qu'il n'y aura pas de circulation de virus grippal saisonnier. De ce fait, les recommandations pour le vaccin grippal saisonnier existantes s'appliquent⁶.

La vaccination doit être réalisée le plus tôt possible, en particulier pour les personnels de santé, de manière à éviter au maximum que l'organisation de cette vaccination n'interfère avec la vaccination contre le virus A(H1N1)v.

Pour le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v

Il est recommandé de vacciner :

- en priorité, les personnels de santé, médico-sociaux et de secours, en commençant par ceux

qui sont amenés à être en contact fréquent et étroit avec des malades grippés ou porteurs de facteurs de risque.

L'objectif est de protéger le système de prise en charge des malades. Une morbidité importante liée à la pandémie chez ces personnels mettrait en péril la capacité des services de santé et de secours à s'occuper des patients atteints de grippe et d'autres affections engageant le pronostic vital. En outre, ces personnels s'ils sont infectés, pourraient transmettre le virus à des patients vulnérables et être à l'origine de flambées nosocomiales. Il est nécessaire que les services de santé puissent continuer à fonctionner au fur et à mesure du déroulement de la pandémie⁷ ;

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

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

* Cette priorité pourra être revue si une absence de sur-risque de décès chez les nourrissons de moins de 6 mois sans co-morbidité se confirme.

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

Le Haut conseil de la santé publique confirme et précise ses recommandations antérieures⁸ privilégiant l'utilisation de vaccins ne contenant pas d'adjuvant :

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

Toutefois, la balance bénéfice-risque de l'administration d'un vaccin avec adjuvant à ces catégories de population devra être réévaluée en fonction des données à venir d'immunogénicité des vaccins non adjuvés, des données à venir d'immunogénicité et de tolérance des vaccins adjuvés, et de l'évolution des caractéristiques cliniques de la grippe pandémique.

En cas d'indisponibilité du vaccin contre la grippe A(H1N1)2009 fragmenté sans adjuvant, le HCSP recommande d'utiliser un vaccin contre la grippe pandémique avec adjuvant :

- pour les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre ;
- pour les nourrissons de 6 à 23 mois avec facteur de risque.

Il ne recommande pas l'utilisation d'un vaccin avec adjuvant en l'absence de données cliniques :

- pour les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée (cf. supra) ;
- pour les nourrissons âgés de 6 à 23 mois sans facteur de risque.

Dans ce cas, les nourrissons ne pouvant pas être vaccinés, le HCSP recommande de vacciner leur entourage immédiat (parents, fratrie, et le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant).

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

La vaccination des professionnels de la filière porcine n'est pas recommandée de manière prioritaire : le virus A(H1N1)v qui a émergé en avril 2009 est un réassortant qui dérive de 2 virus porcins [14]. Toutefois, ce virus n'a jamais été isolé directement chez le porc. Dans un seul cas, ce nouveau virus A(H1N1)v a été isolé à partir de cochons d'élevage au Canada, consécutivement à la contamination des animaux par des personnels de la filière qui étaient infectés. Par ailleurs, dans ce seul cas documenté, les animaux présentaient une forme cliniquement atténuée de la grippe, et aucun cas de transmission secondaire à l'homme n'a été observé. Il n'y a eu donc à ce jour qu'un seul cas de transmission de l'homme vers l'animal, et aucun cas de transmission de l'animal à l'homme. Dans ces conditions, il apparaît que les élevages porcins ne présen-

⁶ Calendrier vaccinal 2009 - BEH n°16-17 du 20 avril 2009 : http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/index.htm

⁷ OMS 24 juillet 2009

⁸ Avis du HCSP 8 juillet 2009.

tent pas de vulnérabilité particulière à ce virus, et qu'ils ne jouent pas un rôle amplificateur de l'épidémie. La vaccination de la filière porcine n'apparaît donc pas comme prioritaire.

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

Le schéma vaccinal de base (validé dans les essais cliniques des vaccins pandémiques A(H5N1)) comporte actuellement l'administration de **deux doses espacées de 21 jours**. Un intervalle de 21 jours est recommandé entre deux injections vaccinales afin de permettre l'induction de la réponse immunitaire au cours de la 1^{ère} semaine et l'amplification nécessaire des effecteurs immuns pour atteindre un pic au cours des 2^{ème} et 3^{ème} semaines. En effet, un surdosage antigénique pendant ces périodes comporte un risque de régulation négative de la réponse immune. Il n'est donc pas recommandé de raccourcir ce délai entre deux doses d'un vaccin anti-H1N1v. Par contre, un allongement de ce délai jusqu'à 6 mois ne réduit pas l'efficacité de la vaccination mais retarde la protection.

Plusieurs types de vaccins vont être disponibles. À ce jour, un sujet vacciné doit recevoir 2 doses du même vaccin.

La vaccination devant être organisée dans des centres dédiés, ces centres ne devront pas réserver les doses de vaccins nécessaires à l'administration de la seconde dose mais planifier cette administration en fonction des livraisons prévues afin de vacciner le plus rapidement possible la plus grande partie de la population.

Toutefois, les données d'immunogénicité à venir des vaccins pandémiques A(H1N1)v pourraient faire reconsidérer le schéma vaccinal si la première dose permettait l'obtention de taux d'anticorps compatibles avec un effet protecteur.

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

La vaccination pourra être proposée aux sujets déclarant avoir déjà été atteints de la grippe A(H1N1)2009, sauf si celle-ci a été confirmée biologiquement.

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

La vaccination dirigée contre la grippe saisonnière doit être effectuée selon le programme prévu et appliquée aux personnes à risque ciblées par les recommandations antérieures⁹. Les principes de co-administration ou d'administration rapprochée (théoriquement envisageables) de

deux vaccins inactivés totalement indépendants au plan antigénique ne peuvent s'appliquer à 2 vaccins grippaux en l'absence de donnée disponible sur l'immunogénicité et la tolérance. Or, aucune donnée permettant d'exclure l'existence d'interférence (en matière d'immunogénicité ou de tolérance) entre le vaccin saisonnier et les vaccins pandémiques A(H1N1)v n'est actuellement disponible. Un intervalle de 21 jours est donc recommandé entre les injections de vaccin saisonnier et le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v. L'absence de réactivité croisée des anticorps anti-hémagglutinine A (HA) des virus H1N1 saisonniers et variant ne permet pas d'exclure une réactivité croisée au niveau des autres déterminants antigéniques des virus H1N1, particulièrement des cibles des réponses cellulaires auxiliaires nécessaires à l'induction et l'amplification de la réponse anticorps anti-HA. Ces 2 vaccins ne peuvent être considérés comme étant totalement indépendants et une diminution de l'intervalle entre ces 2 vaccins pourrait induire des phénomènes de régulation négative de l'induction de la réponse vaccinale anti-H1N1.

Tant que des données ne sont pas disponibles, le HCSP ne recommande pas de co-administration (au cours de la même séance et en deux points du corps différents) d'un vaccin grippal saisonnier et d'un vaccin pandémique A(H1N1)v.

Le HCSP recommande que le vaccin grippal saisonnier soit administré en premier et le plus rapidement possible aux sujets pour qui cette vaccination est recommandée et qu'un intervalle minimal de 21 jours soit respecté entre l'administration d'une dose du vaccin saisonnier¹⁰ et l'administration de la première dose de vaccin pandémique A(H1N1)v.

En cas d'impossibilité de respecter le délai de 21 jours entre l'administration du vaccin saisonnier et du vaccin pandémique A(H1N1)v, l'administration du vaccin pandémique A(H1N1)v devient prioritaire.

Les autres vaccinations du calendrier vaccinal, en particulier celles des enfants et des adolescents, doivent être poursuivies. En l'absence de données, les co-administrations (au cours de la même séance et en deux points du corps différents) avec le vaccin pandémique A(H1N1)v doivent être évitées. Par contre, dans le cas d'une administration successive entre le vaccin pandémique A(H1N1)v et tout autre vaccin non grippal du calendrier vaccinal, dès lors qu'ils ne sont pas administrés le même jour, il n'y a pas lieu de respecter un délai particulier entre l'administration de ces deux vaccins.

4. Concernant les critères à prendre en compte pour démarrer une campagne de vaccination contre le virus A(H1N1)v

La campagne de vaccination contre le virus pandémique devra démarrer **le plus rapidement possible**, dès que les vaccins seront disponibles et utilisables.

5. Concernant les spécificités éventuelles de la vaccination contre le virus pandémique pour les populations vivant dans les territoires situés outre-mer (POM, COM, DOM) ou pour les Français vivant à l'étranger

Il n'existe actuellement aucun argument qui permette d'émettre des recommandations spécifiques pour les populations vivant dans les territoires situés outre-mer (POM, COM, DOM) ou pour les Français vivant à l'étranger.

6. Concernant les critères épidémiologiques, cliniques ou de pharmacovigilance pouvant amener à une révision vaccinale contre le virus pandémique

La balance bénéfice-risque de la vaccination doit faire l'objet de réévaluations périodiques et rapprochées. Ainsi, la stratégie vaccinale pourrait être révisée (modification des ordres de priorité, ajout ou retrait de certaines catégories), y compris jusqu'à l'arrêt de la vaccination pour tout ou partie de la population et pour un ou plusieurs vaccins, en fonction de l'évolution des données :

- épidémiologiques (pourcentage de la population atteinte) et cliniques (fréquence de la maladie, de l'hospitalisation et du décès, en fonction de l'âge et du terrain) ;
- de pharmacovigilance (issues du plan national de gestion des risques mis en place par l'Afssaps) ;
- d'efficacité clinique.

Il n'est pas possible à ce stade de prédéfinir des seuils compte tenu notamment des incertitudes sur l'évolution de la pandémie et sur l'évaluation des nouveaux vaccins

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

Le Comité technique des vaccinations a tenu séance le 3 septembre 2009. 19 membres qualifiés votant sur les 20 inscrits étaient présents : 4 n'ont pas participé au vote ni à la délibération finale (4 conflits d'intérêts). Le texte a été approuvé par 13 votants et 2 membres se sont abstenus.

La Commission spécialisée Maladies Transmissibles a tenu séance le 7 septembre 2009. 15 membres qualifiés votant sur les 19 inscrits étaient présents : 2 n'ont pas participé au vote ni à la délibération finale (2 conflits d'intérêts). Le texte a été approuvé à l'unanimité des votants, soit 13 votants.

Références

[1] CDC. Use of Influenza A (H1N1)2009 monovalent vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR 2009 Aug 21; 58;1-8.

[2] CDC. MMWR 2009 May 22.

⁹ Calendrier vaccinal 2009 - BEH n°16-17 du 20 avril 2009 : http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/index.htm

¹⁰ Il est rappelé que le schéma pour le vaccin grippal saisonnier en primo-vaccination est de deux doses chez les enfants de moins de 9 ans n'ayant pas été infectés ou vaccinés, la seconde dose devant être injectée au moins quatre semaines plus tard.

[3] Schultze V, D'Agosto V, Wack A, Novicki D, Zorn J, Hennig R. Safety of MF59 adjuvant. Vaccine. 2008 Jun 19;26(26):3209-22.

[4] Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A, Groth N, Borkowski A, O'Hagan DT, Podda A. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. Pediatr Infect Dis J. 2009 Jul; 28(7):563-71.

[5] Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 Influenza 2009. Eurosurveillance. 2009 Aug 20; 14:33.

[6] Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet 2009; 374:451-8.

[7] Bhat N, Wright JG, Broder KR. Influenza- associated deaths among children in the United States, 2003- 2004. N Engl J Med. 2005; 353:2559-67.

[8] Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. N Engl J Med. 2000; 342:225-31.

[9] Carrat F, Flahault A, Boussard E, Farran N, Dangoumau L, Valleron AJ. Surveillance of influenza-like illness in France. The example of the 1995/1996 epidemic. J Epidemiol Comm Health. 1998;52 Suppl 1: 325-385.

[10] CDC surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection -United States, April-August 2009. MMWR September 4, 2009; 58(34):941-7.

[11] CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR 2009; 58(No. RR-8).

[12] Questions d'éthique soulevées par une possible pandémie, Avis n° 106, Comité consultatif national d'éthique.

[13] Espace Ethique AP-HP. Identification des principaux enjeux éthiques relatifs à la vaccination A H1N1 2009. Document communiqué au Haut Conseil de la santé publique, juillet-août 2009 : <http://www.espace-ethique.org/fr/grippe.php>.

[14] Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. Science. 2009 Jul 10;325(5937): 197-201.

- Avis du CSHPF relatif à la stratégie vaccinale en cas de pandémie grippale, en fonction des disponibilités du vaccin adapté au virus pandémique - 14 mai 2004.
- Avis du HCSP relatif à la menace de pandémie grippale, pertinence de l'utilisation d'un vaccin pré-pandémique dirigé contre le virus grippal A(H5N1) - 5 septembre 2008.
- Avis du HCSP sur la pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v [v pour variant] - 26 juin 2009.
- Avis du HCSP sur la pertinence de l'utilisation d'un vaccin monovalent, sans adjuvant, dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v [v pour variant] - 8 juillet 2009.
- Plan national de prévention et de lutte « Pandémie grippale » n° 150 /SGDN/PSE/PPS du 20 février 2009. Disponible sur le site : http://www.grippea-viaire.gouv.fr/IMG/pdf/PLAN_PG_2009.pdf
- Guideline de l'EMA disponible sur le site : <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/498603en.pdf>

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

Annexe 1 : État des lieux du développement et de l'enregistrement auprès de l'EMA des vaccins prototypes dirigés contre le virus grippal A(H5N1) en juin 2009

Nom du vaccin Laboratoire	Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)				Point de développement
	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémaggluti- nine (HA)	Adjuvant	
Vaccins ayant une AMM A(H5N1)					
Vaccins pandémiques <i>AMM sous circonstances exceptionnelles</i> : commercialisés en cas de déclaration officielle de pandémie de grippe par l'OMS/EU et à la condition que le titulaire de l'AMM prenne en considération la souche pandémique officiellement déclarée.					
DARONRIX GSK	virion entier cultivé sur œuf	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	15 microgrammes pour 0,5 ml	Sels d'aluminium	AMM : 21/03/07
FOCETRIA Novartis Vaccines	antigènes de surface cultivé sur œuf	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7,5 microgrammes pour 0,5 ml	MF59C.1	AMM : 02/05/07
PANDEMRIX GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03	AMM : 20/05/08
CELVAPAN Baxter	virion entier cultivé sur cellules Vero	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	7,5 microgrammes pour 0,5 ml	sans	AMM : 04/03/09

NB : Tous ces vaccins ont le même schéma vaccinal consistant en 2 doses administrées par voie intramusculaire (IM) avec un intervalle d'au moins 3 semaines.

Annexe 2 : État des lieux du développement et de l'enregistrement auprès de l'EMA des vaccins dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v

Nom du vaccin Laboratoire	Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)			
	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant
FOCETRIA Novartis Vaccines	antigènes de surface cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	7,5 microgrammes pour 0,5 ml	MF59C.1
PANDEMRIX GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03
CELVAPAN Baxter	virion entier cultivé sur cellules Vero	A/California/7/2009	7,5 microgrammes pour 0,5 ml	sans
Q-Pan H1N1 GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03
HUMENZA Sanofi Pasteur	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	ASF03
PANENZA Sanofi Pasteur	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/California/7/2009 X-179A from NYMC	15 microgrammes pour 0,5 ml	sans

Annexe 3



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la Santé et des Sports

Direction Générale de la Santé
Professeur Daniel Camus
et Sous-direction risques infectieux

Saisine adressée à

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

Monsieur le Président,
Considérant :

- La recommandation du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, du 14 mai 2004, relative à la stratégie vaccinale en cas de pandémie grippale, en fonction des disponibilités du vaccin adapté au virus pandémique, établie en tenant compte de la gravité potentielle de la maladie selon le terrain, de l'utilité sociale des groupes et du rôle de ces groupes dans l'épidémiologie. Il était mentionné que cette recommandation était susceptible d'être modifiée, y compris pendant la pandémie, en fonction de l'évolution des connaissances, notamment en ce qui concerne les groupes à risques de formes graves de la maladie ;
- Le rapport du Haut Conseil de Santé Publique du 5 septembre 2008, basé sur le rapport du Groupe de travail du 28 Août 2008 concernant la pertinence de l'utilisation d'un vaccin dirigé contre un virus grippal A(H5N1) à potentiel pandémique, où figurent :
 - une revue de la littérature sur l'impact de la vaccination sur une pandémie grippale,
 - l'état d'avancement des travaux des firmes productrices de vaccins, concernant la mise au point de vaccins pré-pandémiques et pandémiques (H5N1),
 - les stratégies préventives basées sur d'utilisation des vaccins afin de protéger les personnes ayant des contacts fréquents ou prolongés avec des produits potentiellement contaminés par un virus A(H5N1), d'une part, et les professionnels ayant des contacts avec des malades ou des cas suspects, d'autre part ;

Paris, le 17 Août 2009

(suite p. 152)

Annexe 3 (suite)

- L'avis du Haut Conseil de Santé Publique du 26 juin 2009 relatif à la pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v, dans lequel, en l'état actuel des connaissances, le Comité technique des vaccinations :
 - recommande l'utilisation, si possible avant ou le plus tôt possible après le début de la circulation active du virus A(H1N1) v en France, d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v chez l'adulte de 18 à 60 ans, dans le cadre de l'AMM actuelle et sous réserve de la modification de dossier suite à la variation de souche,
 - recommande l'utilisation, si possible avant ou le plus tôt possible après le début de la circulation active du virus en France, d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1) v chez les enfants de 3 à 18 ans et au fur à mesure de la disponibilité des résultats d'essais cliniques dans les différentes tranches d'âges, au cas où l'AMM actuelle évoluerait pour inclure les enfants,
 - souligne que la mise en œuvre d'une vaccination au-delà du 30^e jour suivant le début de la circulation active du nouveau virus A(H1N1) v en France n'aurait aucun impact sur l'évolution de la pandémie, quelle que soit la population ciblée, mais garderait tout son intérêt à titre de protection individuelle,
 - rappelle que le degré d'efficacité clinique de la vaccination pandémique est, à ce jour, incertain et qu'elle peut ne procurer qu'une protection incomplète contre le virus pandémique. Par ailleurs, le Comité technique des vaccinations recommande que la balance bénéfice/risque de la vaccination par un vaccin pandémique soit évaluée régulièrement par les experts du Comité de lutte contre la grippe en fonction des données nouvelles (données épidémiologiques, cliniques et virologiques ; données de tolérance et d'immunogénicité sur les vaccins ; données réglementaires),
 - demande qu'une pharmacovigilance active soit mise en place par l'Afssaps,
 - estime inopportun que les vaccins pandémiques puissent faire l'objet d'une obligation vaccinale ;
- Le rapport du Comité de Lutte contre la Grippe, du 18 décembre 2008, relatif à la stratégie d'utilisation d'un vaccin pré-pandémique dirigé contre le virus grippal A(H5N1) où est présenté, sur la base d'un travail de modélisation, l'impact attendu de différentes stratégies vaccinales en fonction des populations ciblées, de l'efficacité des vaccins avec ou sans recours à la fermeture des écoles ;
- L'avis du Haut Conseil de Santé Publique, du 8 juillet 2009, relatif à la pertinence de l'utilisation d'un vaccin monovalent, sans adjuvant, dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v où il est indiqué, notamment, que :
 - dans une situation pandémique, proposer aux enfants âgés de plus de 3 ans le vaccin avec adjuvant évalué chez l'adulte pourrait être une solution acceptable, y compris dans le cadre d'une autorisation d'utilisation par décision des Autorités nationales de santé. Au dessous de cet âge, l'option à retenir serait de proposer un vaccin sans adjuvant. Cette position devra être revue en fonction des données d'immunogénicité et de tolérance de ce type de vaccin et de la sévérité de la maladie,
 - les mêmes considérations que pour l'enfant âgé de moins de 3 ans s'appliquent à la femme enceinte dont le système immunitaire est modifié,
 - à ce jour, il n'est pas envisagé de vacciner les enfants de moins de six mois pour lesquels une protection indirecte pourrait être procurée par l'immunisation de l'entourage immédiat,
 - l'intérêt de la vaccination des personnes de plus de 60 ans à l'aide d'un vaccin avec ou sans adjuvant est discutable, car ces personnes semblent actuellement peu affectées par la grippe à virus A(H1N1)v et certaines d'entre elles pourraient bénéficier d'une mémoire immunitaire résiduelle ;
- Le rôle de suivi assuré par l'Institut de Veille Sanitaire sur la dynamique de la pandémie et de prospective quant à une augmentation sensible du nombre de cas de sujets infectés par le virus A(H1N1)v à partir de l'automne prochain (vague pandémique) et à une épidémie de grippe saisonnière aux virus A/H1N1, A/H3N2 et B lors de l'automne-hiver prochain ;
- Le rôle de l'Afssaps quant au suivi :
 - de la production, de la qualité et de la sécurité des vaccins dirigés, d'une part, contre le virus A(H1N1)v et, d'autre part, contre les virus saisonniers,
 - des délais de livraison des vaccins A(H1N1)v et d'obtention de leurs AMM, qui pourraient conduire à une disponibilité des vaccins après le début de la vague pandémique ;
- Le rôle des organismes d'assurance maladie dans l'identification des groupes de personnes, au sein de leurs bases de données ;
- Le rapport du groupe de travail interministériel « Allocation d'un vaccin antigrippal pandémique » (joint en annexe) ;
- La commande par l'Etat français de 94 millions de doses de vaccins dirigés contre le virus A(H1N1)v, dont le calendrier indicatif de livraison pourra être affiné lors de votre échange du 24 août avec les laboratoires producteurs de vaccins :

LIVRAISONS ATTENDUES DES VACCINS	
GSK	50 millions de doses
Novartis	16 millions de doses
Sanofi-Pasteur	28 millions de doses

La possibilité pour le HCSP/CTV d'appuyer son avis sur les travaux du Comité de lutte contre la grippe Reconnaissant l'absence actuelle de données sur l'immunogénicité des vaccins en cours de production, Je vous demande de bien vouloir, après avoir pris connaissance des données que pourront vous fournir les fabricants concernés, l'Afssaps, l'InVS et la CNAMTS, dans leur domaine de compétences respectives, me faire part de vos avis concernant :

1. un ordre pour la vaccination de la population française par les vaccins A(H1N1)v et saisonniers, en fonction des objectifs prioritaires de la vaccination (protection individuelle, réduction de morbi-mortalité, réduction de la transmission virale – y compris à travers l'utilité de vacciner les éleveurs de la filière porcine) de la disponibilité des vaccins, des informations disponibles sur les vaccins et de la faisabilité liée à l'identification des groupes de personnes dans les bases de données de l'assurance maladie,
2. le schéma vaccinal à adopter avec le vaccin A(H1N1)v, en fonction des groupes de population à vacciner, apportant des réponses aux questions suivantes : une ou deux doses, intervalle possible entre les doses, utilisation de vaccins adjuvés ou non,
3. l'intervalle à respecter entre l'administration d'un vaccin saisonnier (normalement disponible fin septembre) et d'un vaccin A(H1N1) pour des populations auxquelles une double vaccination saisonnière et pandémique serait proposée,
4. les critères à prendre en compte pour débiter la campagne de vaccination, ces critères pouvant varier en fonction des groupes de population à vacciner, du bénéfice/risque attendu et du décalage pouvant exister entre le début d'une vague pandémique et la mise à disposition des vaccins,
5. les critères épidémiologiques, cliniques ou de pharmacovigilance qui pourraient amener à une révision de stratégie, y compris un arrêt de la vaccination pour tout ou partie de la population,
6. les spécificités éventuelles de la vaccination contre le virus A(H1N1) v pour les populations vivant dans les zones outre-mer et, sous réserve de faisabilité, pour les français qui résident à l'étranger.

Je souhaiterais que la remise de vos avis prenne en compte les résultats de l'audition des laboratoires, programmée le 24 août, et que votre rapport soit inscrit à l'ordre du jour du Comité Technique des Vaccinations, le plus tôt possible en septembre, en sachant que, compte tenu de l'évolution de la situation, ces avis pourront faire l'objet d'une actualisation fin septembre.

Pr Didier Houssin

- Pièces jointes :
- Rapport « Allocation d'un vaccin antigrippal pandémique »
 - Effectifs des groupes de population

Annexe 4 : Populations estimées à risque de complications lors d'infection par le virus grippal pandémique A(H1N1)v

- Nourrissons, en particulier ceux atteints d'une des pathologies suivantes¹¹ :
 - dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes ; bronchodilatateurs ; diurétiques) ;
 - cardiopathie cyanosante ou hémodynamiquement significative ;
 - prématurés d'âge gestationnel < 32 SA ;
 - mucoviscidose ;
 - malformation des voies aériennes supérieures, des voies aériennes inférieures, malformation pulmonaire ou de la cage thoracique ;
 - pathologie pulmonaire interstitielle chronique ;
 - pathologie neuromusculaire ;
 - anomalies acquises ou congénitales de l'immunité.
- Enfants et adolescents (jusqu'à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique.
- Femmes enceintes, en particulier à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse.
- Personnes, y compris enfants et femmes enceintes, atteintes d'une des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ;
 - cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ;
 - néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ;
 - accident vasculaire cérébral invalidant, formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ;
 - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytose ;
 - diabète insulino-dépendant ou non-insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ;
 - immunodépression y compris les transplantés, néoplasie sous-jacente et déficits immunitaires cellulaires, infection par le VIH, asplénies anatomiques ou fonctionnelles.

¹¹ Les facteurs de risque de grippe grave ont été définis à partir des recommandations de l'American Academy of Pediatrics (AAP) et de celles de la Fédération française des pédiatres néonatalogues pour la prescription du Synagis®.

Avis du Haut conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre le pneumocoque par le vaccin Pneumo 23® chez l'adulte et l'enfant âgé de 5 ans et plus infectés par le VIH

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations. Séance du 2 octobre 2009.

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), section des maladies transmissibles, avait émis un avis relatif à l'intérêt de la vaccination antipneumococcique lors d'une pandémie grippale (séance du 19 mai 2006)¹.

L'incidence chez les patients infectés par le VIH des infections pulmonaires ou invasives à pneumocoque est 10 à 100 fois supérieure à celle de la population générale.

Les principaux facteurs de risque sur ce terrain sont l'absence de traitement antirétroviral, un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³, le tabac, la toxicomanie intraveineuse, les co-morbidités telles que l'existence d'une cirrhose, d'un lymphome ou d'une BPCO.

Depuis la généralisation des traitements antirétroviraux hautement actifs, l'incidence des infections à pneumocoque a diminué d'environ 40%, mais cette diminution reste inférieure à celle observée pour les autres infections opportunistes.

Immunogénicité et efficacité du vaccin polysaccharidique

L'immunogénicité et l'efficacité du vaccin polysaccharidique, quoique moindres que dans la population générale, ont été mises en évidence chez des adultes infectés par le VIH (cf. annexe 1).

¹ http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_190506_pneumo_grippe.pdf

Des réponses en termes d'immunogénicité (évaluée par le pourcentage de sujets obtenant des taux d'Ac x 2 ou des taux post vaccinaux > 1 mg/l) sont observées chez environ 68 à 76% de sujets ayant des CD4 conservés (> 500/mm³, 300/mm³, 200/mm³ selon les études) avec des réponses moins bonnes en cas de taux de CD4 bas, des réponses variables selon les sérotypes et une persistance moins prolongée des taux d'Ac protecteurs que dans la population générale.

Les études d'efficacité comportent des études cas-témoins, plusieurs études observationnelles d'impact, mais une seule étude randomisée contre placebo, et montrent des résultats discordants.

Les études cas-témoins, qui ont comparé des sujets ayant ou n'ayant pas développé une infection invasive à pneumocoque, montrent que le risque d'infection invasive à pneumocoque est réduit de l'ordre de 50% chez des sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés, en particulier chez les sujets ayant plus de 200 CD4/mm³.

Au moins quatre études observationnelles ont comparé dans des cohortes de patients traités par antirétroviraux l'incidence des infections invasives à pneumocoque en fonction ou non de l'existence d'une vaccination antipneumococcique antérieure. Elles montrent que l'incidence des infections à pneumocoque reste élevée sous traitement antirétroviral mais qu'il existe chez les vaccinés une réduction significative de l'incidence d'infection invasive à

pneumocoque ou de pneumonie à pneumocoque allant de 20 à 90%.

À l'inverse, une seule étude prospective randomisée versus placebo, menée en Ouganda chez des patients ne recevant pas d'antirétroviraux, a été publiée. Elle n'a montré aucun effet protecteur du vaccin ni en termes de pneumonie à pneumocoque, ni en termes de pneumonie liée aux sérotypes vaccinaux. La mortalité était identique dans les deux groupes.

Aux États-Unis et dans plusieurs pays européens, la vaccination antipneumococcique par une dose de vaccin polysaccharidique 23 valences est recommandée chez l'adulte et l'adolescent ayant un taux de CD4 > 200/mm³, non vacciné depuis 5 ans. La vaccination est à envisager même si le taux de CD4 est < 200/mm³. Lorsque la vaccination a été faite alors que le taux de CD4 était inférieur à 200/mm³, une revaccination doit être envisagée lorsque le taux de CD4 est devenu supérieur à 200/mm³ sous traitement anti rétroviral.

Le Haut conseil de la santé publique recommande la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque aux adultes et aux enfants âgés de 5 ans et plus infectés par le VIH, notamment ceux qui présentent des facteurs de risque (cf. annexe 2).

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

Annexe 1 : Revue de la littérature sur la vaccination anti-pneumococcique par le vaccin polysaccharidique Pneumo 23® chez l'adulte porteur du VIH

Auteurs	Revue, date	Type d'étude	Nombre de patients	HAART*	CD4	Ac x 2	Ac > 1 µg/l	Autres résultats
IMMUNOGÉNÉCITÉ								
Huang	J Am Med Assoc, 1987	Comparative, ouverte	10 VIH+ sans symptôme 25 VIH+ avec adénopathies 39 témoins	Non				Taux d'Ac anti-9N et 18C plus faible chez VIH+ et adénopathies que chez les témoins. Pas de différence entre groupes pour autres sérotypes.
Rodriguez Barradas	JID, 1992	Comparative, ouverte	39 VIH+ 25 témoins	Non		CD4 < 500 : 24% CD4 ≥ 500 : 76%		67% des CD4 > 500 et 72% des témoins répondent à au moins 4 des 5 Ag. 46% des CD4 ≤ 500 ne répondent à aucun Ag et 22% répondent à un seul.
Carson	JID, 1995	Comparative, ouverte,	18 VIH+ vs 18 témoins	Non				Déficit de synthèse d'IgM post vaccination. Déficit non significatif pour IgG et sous classes d'IgG.
Loeliger	FEMS, 1995	Comparative, ouverte	66 patients VIH+ et 25 témoins	Non		76%		% de répondeurs : – 94% si CD4 > 300 – 68% si CD4 < 300 (p<0,05)
Ahmed	CID, 1996	Randomisée : conjugué vs polysaccharidique						Pas de différence entre les 2 vaccins en cas de CD4 > 200/mm ³ . Réponse diminuée pour le conjugué si CD4 < 200/mm ³ .
Janoff	J Infect Dis, 1998	Comparative, ouverte	33 VIH+	Non	330	57-92 % selon sérotypes		Réponse variable selon sérotypes.
Kroon	Vaccine, 2000	Comparative, ouverte	50 patients VIH+ et 10 témoins	Non	230	CD4 > 200 : 65% CD4 < 200 : 58% Témoins : 60%	46 % 85 %	Durée de protection < 3 ans.

(suite p. 154)

*HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy = traitement antirétroviral très actif ou trithérapie.

Annexe 1 (suite)

Auteurs	Revue, date	Type d'étude	Nombre de patients	HAART*	CD4	Ac x 2	Ac > 1 µg/l	Autres résultats
Feikin	Vaccine, 2002	Randomisée : polysaccharidique vs conjugué vs placebo	67 patients	Oui 28-31%	378-508			Avantage modeste du vaccin conjugué sur le polysaccharidique pour certains sérotypes (23F). Intérêt du priming par le conjugué
Lesprit	AIDS, 2007	Randomisée, ouverte, Pn23 vs pentavalent conjugué (PCV) puis Pn23	103 pn23 105 pn23+PCV	Oui (70%)	350 351	Pn 23 : 68% PCV+Pn23 : 78%	Pn 23 : 40% PCV + Pn 23 : 59%	Meilleure réponse Ac pour la stratégie prime boost en termes de % pts ayant un titre d'Ac x 2 et > 1 µg/l pour 5 à 7 sérotypes (OR : 2,14, IC 95% : 1,30-3,54)
EFFICACITÉ								
Études observationnelles d'impact			Nombre de patients	HAART	CD4	Autres résultats		
Fisman	CID, 2006	Cohorte observationnelle	62 918 patients, 12% vaccinés	Oui		Réduction significative du risque de décès hospitalier de pneumonie communautaire OR : 0,5, IC95 : 0,43-0,53.		
Hung	Vaccine, 2004	Cohorte observationnelle 2000-2002	305 vaccinés 203 non vaccinés	Oui	179 195	Réduction du risque d'IIP (AOR : 0,085, IC95% : 0,018-2,51, p : 0,03), de bactériémie à pneumocoque et de décès.		
Rodrigues-Barradas	CID, 2008	Cohorte observationnelle	934 patients	Oui (> 70 %)	400	Réduction du risque de pneumonie (HR : 0,66, IC95% : 0,42-1,0, p< 0,05) Incidence de pneumonie : 9,1% en 2 ans		
Teshale	Vaccine, 2008	Cohorte observationnelle 1998-2003	23 255 patients 47,5% vaccinées	Oui	326	Réduction du risque de pneumonie (HR : 0,8, IC95% : 0,8-0,9, p< 0,05) Pas d'impact en cas de charge virale > 100.000 cop/ml.		
Études cas-témoins								
			Nombre de patients	HAART	CD4	Réduction du risque	Autres résultats	
Gebo	JID, 1996	Rétrospective, cas-témoins	85 cas d'IIP, 85 témoins	Non	194 249	OR : 0,22 si CD4 > 200/mm ³		
Guererro	AIDS, 1999	Cas-témoins	127 cas d'IIP 127 témoins appariés sur CD4	Non	44 62	79%	78% si CD4 > 200/mm ³ 77% si CD4 = 100-200/mm ³ 67% si CD4 < 100/mm ³	
Breiman	Arch Intern Med, 2000	Rétrospective cas-témoins	176 cas d'IIP 327 témoins			49 % (IC95% : 12-70 %)	Efficacité + importante chez les blancs que chez les noirs (76% vs 24%).	
Dworkin	CID, 2001	Cas-témoins	585 cas IIP cohorte de 39 086 patients	Non		RR : 0,5 (0,3-0,9) si CD4 > 500/mm ³	– Efficacité : 50% si CD4 > 500/mm ³ . – Incidence d'infection invasive à pneumocoque : 8,2/1000 pts-années.	
Penaranda, Payeras	CID, 2007	Rétrospective, cas-témoins	184 cas d'IIP 552 témoins	43% 76%	204 210	OR : 0,44, (IC95% = 0,22-0,88a)	Vaccination protectrice (OR: 0,44, IC95% = 0,22-0,88). Protection plus élevée pour la tranche CD4 < 200 que CD4 > 200.	
Étude randomisée								
French	Lancet, 2000	Randomisée, contrôlée, contre placebo	697 vaccinés 695 placebo	Non	45% < 200	OR : 1,48, IC95% : 0,45-3,32, p=0,34	Aucune protection contre le risque de pneumonie à pneumocoque, et contre les sérotypes vaccinaux.	

*HAART : *Highly Active Antiretroviral Therapy* = traitement antirétroviral très actif ou trithérapie.

Annexe 2 : Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique (extrait)

2.11 VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES À PNEUMOCOQUE

Recommandations générales

La vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent² est recommandée à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans, selon un schéma comportant deux injections à deux mois d'intervalle (la première injection dès l'âge de 2 mois) et un rappel à l'âge de 12 mois. Ce rappel peut notamment être réalisé le même jour que la première dose du vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons et en deux sites d'injection différents.

Recommandations particulières

Pour les prématurés et les nourrissons à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque (cf. liste des risques ci-dessous enfants de 24 à 59 mois), le maintien d'un schéma vaccinal comprenant 3 injections du vaccin pneumococcique conju-

gué heptavalent32 à un mois d'intervalle (la première injection étant faite à l'âge de 2 mois), suivies d'un rappel entre 12 et 15 mois, est recommandé.

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque est recommandée après l'âge de 2 ans pour les personnes appartenant aux groupes à risque suivants :

• Enfants de 24 à 59 mois

La vaccination est recommandée pour les enfants n'ayant pas été préalablement vaccinés présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque :

- asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
- drépanocytose homozygote ;
- infection à VIH ;
- déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à :
 - une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique ;
 - un traitement immunosuppresseur ou une radiothérapie pour néoplasie, lymphome ou maladie de Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe ;
- cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;

– pneumopathie chronique (à l'exception de l'asthme, sauf les asthmes sous corticothérapie prolongée) ;

- brèche ostéoméningée ;
- diabète ;
- candidats à l'implantation ou porteurs d'implants cochléaires.

• Adultes et enfants de 5 ans et plus

La vaccination³ est recommandée pour les personnes atteintes de :

- asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
- drépanocytose homozygote ;
- syndrome néphrotique ;
- insuffisance respiratoire ;
- insuffisance cardiaque ;
- patients alcooliques avec hépatopathie chronique ;
- personnes ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.

Cette vaccination doit être proposée lors de leur admission dans des structures de soins ou d'hébergement aux personnes ci-dessus qui n'en auraient pas encore bénéficié.

³ Pour les adultes et les enfants de 5 ans et plus à risque, la vaccination est recommandée avec le vaccin polysidique 23-valent tous les 5 ans.

² Dirigé contre 7 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae*.

Avis du Haut conseil de la santé publique : actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations. Séance du 2 octobre 2009.

Le Directeur général de la santé a saisi le Haut conseil de la santé publique le 22 septembre 2009¹. Le Comité technique des vaccinations (CTV) et la Commission spécialisée Maladies transmissibles (CsMT) se sont réunis, respectivement le 28 septembre et le 2 octobre 2009, afin d'actualiser l'avis du 7 septembre 2009 relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v, après une analyse des nouvelles données épidémiologiques et des décisions de l'Agence européenne des médicaments (EMA) concernant les vaccins dirigés contre le virus A(H1N1)v². Il est rappelé que l'objectif principal actuel de la vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1)2009 est la réduction du risque de formes graves et de décès. Néanmoins, la maîtrise de la dynamique épidémique reste souhaitable. Le Haut conseil de la santé publique rappelle que toutes les personnes qui désirent être vaccinées devraient pouvoir l'être *in fine*. Toutefois, la balance bénéfice-risque de la vaccination doit faire l'objet de réévaluations fréquentes. Ainsi, la stratégie vaccinale pourrait être révisée (modification des ordres de priorité, retrait ou ajout de certaines priorités), y compris jusqu'à la recommandation d'arrêt de la vaccination pour tout ou partie de la population et pour un ou plusieurs vaccins, en fonction des critères épidémiologiques, cliniques et de pharmacovigilance. Le Haut conseil de la santé publique rappelle qu'il est légitime que des groupes prioritaires puissent être identifiés sur des critères autres que sanitaires. Il estime par contre que la détermination de groupes de personnes ou de professionnels à vacciner pour des raisons autres que sanitaires ne relève pas de sa compétence. La mise à disposition progressive des vaccins impose l'établissement de priorités qui tient compte de l'exposition au virus, des facteurs de risque de complications graves de grippe et d'éléments éthiques³. Ces recommandations seront actualisées en fonction de l'évolution épidémiologique de la pandémie ainsi que de l'agenda de livraison des vaccins. Dans l'état actuel des connaissances sur la grippe à virus A(H1N1)v, le Haut conseil de la santé publique recommande :

1. Concernant un ordre de priorité pour la vaccination de la population française par le vaccin saisonnier et/ou les vaccins pandé-

miques en fonction des objectifs de chacune de ces vaccinations

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

- Pour le vaccin grippal saisonnier, le HCSP confirme les recommandations existantes⁴ ;
- Pour le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v, il rappelle et précise de vacciner en priorité :
 - Les personnels de santé, médico-sociaux et de secours, en commençant par ceux qui sont amenés à être en contact fréquent et étroit avec des malades grippés ou porteurs de facteurs de risque ;L'objectif est de les protéger, de protéger le système de prise en charge des malades, d'éviter de transmettre le virus à des patients vulnérables et des flambées nosocomiales ;
- Ainsi que par ordre de priorité, les groupes de population détaillés dans le tableau ci-dessous.

Femmes enceintes au premier trimestre de grossesse
Les données disponibles [1] ne montrent pas de sur-risque pour les femmes enceintes au premier

trimestre de grossesse par rapport à la population générale. En conséquence, le Haut conseil de la santé publique ne recommande pas cette vaccination pour les femmes enceintes lors du premier trimestre de grossesse. Cependant il recommande de vacciner les femmes au premier trimestre de grossesse présentant des facteurs de risque, avec un vaccin fragmenté sans adjuvant contre la grippe A(H1N1)2009. À ce jour, le Haut conseil de la santé publique estime que la balance bénéfice-risque est en faveur du démarrage de la vaccination en commençant par les professionnels de santé et les populations identifiées en priorité 1. Le Haut conseil de la santé publique précise ses recommandations antérieures⁵ privilégiant l'utilisation d'un vaccin fragmenté sans adjuvant pour :

- les enfants âgés de 6 mois à 23 mois ;
- les femmes enceintes ;
- les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin contenant un adjuvant (transplantations allogé-

⁴ Calendrier vaccinal 2009 - BEH n°16-17 du 20 avril 2009 : http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/index.htm

⁵ Avis du HCSP 8 juillet 2009.

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

*La mise en priorité 1 de cette catégorie de population repose sur l'existence d'un sur-risque de décès en période d'exposition au virus de la grippe saisonnière. Les données actuellement disponibles provenant des pays ayant déjà connu une vague épidémique à virus A(H1N1) ne confirment pas cette hypothèse. Toutefois, une incertitude demeure sur le risque potentiel de sévérité accrue de la grippe pandémique A(H1N1)2009 en période hivernale dans les pays de l'hémisphère Nord du fait d'une co-circulation virale avec le virus respiratoire syncytial (VRS), les parainfluenzavirus et le rhinovirus.
**La plus faible incidence de grippe A(H1N1)2009 chez les personnes âgées de 65 ans et plus, malgré une létalité importante parmi elles, fait qu'à ce jour cette population contribue très faiblement aux décès. Cependant, la co-circulation de plusieurs agents infectieux au moment du pic de la pandémie (pneumocoque, VRS...) pourrait conduire à une mortalité accrue dans cette tranche d'âge entraînant une modification des priorités de vaccination.
***En fonction des circonstances épidémiologiques et de la disponibilité des vaccins pandémiques (si l'objectif est de contribuer à freiner la dynamique épidémique), ce groupe est susceptible d'être considéré avec un ordre de priorité plus élevé.

¹ Annexe 1.
² Annexes 2, 3 et 4.
³ Cf. avis du HCSP du 7 septembre 2009 relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v.

niques d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques, maladies auto-immunes sévères touchant des organes centraux).

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

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

- pour les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse ;
- pour les nourrissons de 6 à 23 mois avec facteur de risque ;
- pour les patients transplantés⁶ médullaires.

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

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

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

- pour les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère avec des manifestations systémiques touchant un organe central avec un risque théorique de réactivation⁷ (vascularites systémiques, périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive, sclérose en plaques). Dans ce cas, il recommande de vacciner leur entourage immédiat (personnes vivant sous le même toit) ;
- pour les nourrissons âgés de 6 à 23 mois sans facteur de risque. Dans ce cas, il recommande de vacciner leur entourage immédiat (parents, fratrie, et le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant).

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

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

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

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

Plusieurs types de vaccins vont être disponibles. À ce jour, un sujet pour lequel l'administration de deux doses est nécessaire doit recevoir **2 doses du même vaccin**.

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

- Pour les sujets de 18 à 60 ans : de préférence, 2 doses de vaccin à trois semaines d'intervalle. Cependant les données préliminaires d'immunogénicité, évaluée trois semaines après l'administration d'une formulation de Pandemrix (H1N1) à l'étude chez un nombre limité d'adultes sains âgés de 18 à 60 ans, suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante dans cette tranche d'âge ;
- Pour les enfants et adolescents de 10 à 17 ans : si la vaccination est jugée nécessaire, la posologie envisagée pourrait être identique à celle recommandée chez l'adulte ;
- Pour les enfants de 3 à 9 ans : l'administration de 0,25 ml de vaccin (c'est-à-dire la moitié de la dose destinée à l'adulte) à une date déterminée puis d'une seconde dose administrée au moins trois semaines plus tard, pourrait suffire⁸ ;
- Pour l'enfant de 6 mois à 3 ans : la posologie envisagée peut être identique à celle recommandée chez les enfants âgés de 3 à 9 ans ;
- Pour les plus de 60 ans : 2 doses de vaccin à trois semaines d'intervalle.

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

Par ailleurs, il est souhaitable de réserver des doses du vaccin produit sur cellule (cf. annexe 2) pour les personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques aux traces de résidus présents dans les vaccins produits sur œufs⁹.

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

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

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

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

La vaccination dirigée contre la grippe saisonnière doit être effectuée selon le programme prévu et appliquée aux personnes à risque ciblées par les recommandations antérieures¹⁰.

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

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

Il est à noter que :

- Pour le vaccin Focetria : selon le résumé des caractéristiques du produit, les données relatives à la co-administration de vaccin contre la grippe saisonnière sans adjuvant et de vaccin H5N1 chez l'adulte n'ont suggéré aucune interférence dans la réponse immunitaire aux antigènes saisonniers ou H5N1. Aucune différence d'effets indésirables graves n'a été constatée entre les groupes et aucun des effets indésirables graves n'était lié au vaccin. Ces données suggèrent que Focetria peut être administré en même temps que des vaccins sans adjuvant contre la grippe saisonnière ;
- Toutefois il n'est pas certain que ces données soient transposables à la co-administration de deux vaccins A(H1N1) ;
- Pour le vaccin Pandemrix : il n'y a pas de donnée de co-administration de Pandemrix avec les autres vaccins, notamment contre la grippe saisonnière.

Le HCSP rappelle :

- sa recommandation antérieure d'administrer en premier le vaccin grippal saisonnier et le plus rapidement possible aux sujets pour lesquels cette vaccination est recommandée et qu'un intervalle minimal de 21 jours soit respecté entre l'administration

¹⁰ Calendrier vaccinal 2009. BEH n°16-17 du 20 avril 2009 : http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/index.htm

d'une dose du vaccin saisonnier¹¹ et l'administration de la première dose de vaccin pandémique A(H1N1)v ;

- qu'en cas d'impossibilité de respecter le délai de 21 jours entre l'administration du vaccin saisonnier et du vaccin pandémique A(H1N1)v, l'administration du vaccin pandémique devient prioritaire.

- que les autres vaccinations du calendrier vaccinal, en particulier celles des enfants et des adolescents, doivent être poursuivies¹² en évitant les co-administrations sans avoir de délai à respecter entre l'administration de ces vaccins.

Le Haut conseil de la santé publique rappelle que :

- la campagne de vaccination contre le virus pandémique A(H1N1)v devra démarrer le plus rapidement possible, dès que les vaccins seront disponibles et utilisables ;

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

¹² Cf. avis du HCSP du 7 septembre 2009.

- la balance bénéfice-risque de la vaccination doit faire l'objet de réévaluations périodiques et rapprochées. Ainsi, la stratégie vaccinale pourrait être révisée (modification des ordres de priorité, ajout ou retrait de certaines catégories), y compris jusqu'à l'arrêt de la vaccination pour tout ou partie de la population et pour un ou plusieurs vaccins, en fonction de l'évolution des données :

- épidémiologiques (pourcentage de la population atteinte) et cliniques (fréquence de la maladie, de l'hospitalisation et du décès, en fonction de l'âge et du terrain) ;
- de pharmacovigilance (issues du plan national de gestion des risques mis en place par l'Afssaps) ;
- d'efficacité clinique.

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

Le Comité technique des vaccinations a tenu séance le 28 septembre 2009. Quinze membres qualifiés votant sur les 20 inscrits ont assisté : 2 n'ont pas participé au vote ni à la délibération finale (deux conflits d'intérêts). Onze membres qualifiés pouvant voter étaient présents lors du vote final. Le texte a été approuvé par 10 voix pour et une abstention.

La Commission spécialisée Maladies transmissibles a tenu séance le 2 octobre 2009. Quatorze membres qualifiés votant sur les 19 inscrits ont assisté : 1 n'a pas participé au vote ni à la délibération finale (un conflit d'intérêts). Dix membres qualifiés pouvant voter étaient présents lors du vote final. Le texte a été approuvé à l'unanimité.

Référence

[1] Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? Vaccine. 2009 Jul 30; 27(35):4754-70.

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

Annexe 1



Ministère de la Santé et des Sports

Paris, le 22 septembre 2009

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

Monsieur le Président,

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

Considérant :

- L'avis du Haut Conseil de Santé Publique du 26 juin 2009 relatif à la pertinence de l'utilisation d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v, dans lequel, sur la base des éléments dont il disposait, il :

- recommande l'utilisation, si possible avant ou le plus tôt possible après le début de la circulation active du virus A(H1N1)v en France, d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v chez l'adulte de 18 à 60 ans, dans le cadre de l'AMM actuelle et sous réserve de la modification de dossier suite à la variation de souche,

- recommande l'utilisation, si possible avant ou le plus tôt possible après le début de la circulation active du virus en France, d'un vaccin pandémique dirigé contre le virus grippal A(H1N1)v chez les enfants de 3 à 18 ans et au fur à mesure de la disponibilité des résultats d'essais cliniques dans les différentes tranches d'âges, au cas où l'AMM actuelle évoluerait pour inclure les enfants,

- souligne que la mise en œuvre d'une vaccination au-delà du 30^{ème} jour suivant le début de la circulation active du nouveau virus A(H1N1)v en France n'aurait aucun impact sur l'évolution de la pandémie, quelle que soit la population ciblée, mais garderait tout son intérêt à titre de protection individuelle,

- demande qu'une pharmacovigilance active soit mise en place par l'Afssaps,

- L'avis du Haut Conseil de Santé Publique, du 7 septembre 2009, sur la pertinence de l'utilisation des vaccins contre la grippe pandémique A(H1N1)v, avec ou sans adjuvant, ainsi que sur les priorités sanitaires d'utilisation de ces vaccins, dans lequel, sur la base des éléments dont il disposait, il :

- rappelle « qu'*in fine*, toutes les personnes qui désirent être vaccinées devraient pouvoir l'être »,

- indique, que « au vu de la probable diffusion large et rapide du virus et des délais de mise à disposition des doses de vaccins, l'objectif principal de la vaccination est la réduction du risque de formes graves et de décès de grippe plus que la maîtrise de la dynamique épidémique, qui reste néanmoins souhaitable »,

- mentionne que les recommandations émises doivent pouvoir être adaptées dans le temps du fait des incertitudes et des aléas concernant la pandémie (date d'apparition des vagues, potentiel évolutif et gravité) et les vaccins (du fait de la mise à disposition échelonnée et du nombre de doses disponibles dans le temps),

- recommande de débiter la campagne de vaccination « le plus rapidement possible, dès que les vaccins seront disponibles et utilisables »,

- établit des priorités pour bénéficier de la vaccination, en raison de la mise à disposition progressive des vaccins, en tenant compte de l'exposition au virus, des facteurs de risque de complications graves (facteurs de risque encore incomplètement connus, en partie extrapolés à partir des facteurs de risque connus pour la grippe saisonnière et d'éléments éthiques,

- recommande de vacciner, en priorité, les personnels de santé, médico-sociaux et de secours, en commençant par ceux qui sont amenés à être en contact fréquent et étroit avec des malades grippés ou porteurs de facteurs de risque, ainsi que, notamment, les femmes enceintes à partir du début du 2^{ème} trimestre, entourage des nourrissons de moins de 6 mois, nourrissons âgés de 6-23 mois avec facteur de risque, sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteur de risque, nourrissons âgés de 6-23 mois sans facteur de risque, sujets âgés de 65 ans et plus avec facteur de risque,

- « confirme et précise ses recommandations antérieures privilégiant l'utilisation de vaccins ne contenant pas d'adjuvant :

- pour les enfants âgés de 6 mois à 23 mois,
- les femmes enceintes,

(suite p. 158)

Annexe 1 (suite)

- pour les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin contenant un adjuvant (transplantations allogéniques d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques, maladies auto-immunes sévères touchant des organes centraux) »,
- « précise que la balance bénéfice-risque de l'administration d'un vaccin avec adjuvant à ces catégories de population devra être réévaluée en fonction des données à venir d'immunogénicité des vaccins non-adjuvés, des données à venir d'immunogénicité et de tolérance des vaccins adjuvés, et de l'évolution des caractéristiques cliniques de la grippe pandémique »,
- recommande, « en cas d'indisponibilité du vaccin contre la grippe A(H1N1)v fragmenté sans adjuvant, d'utiliser un vaccin contre la grippe pandémique avec adjuvant : pour les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre et pour les nourrissons de 6 à 23 mois avec facteur de risque ».
- ne « recommande pas d'utiliser un vaccin avec adjuvant en l'absence de données cliniques pour les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée (cf. supra), pour les nourrissons âgés de 6 à 23 mois sans facteur de risque ». Dans ce cas, les nourrissons ne pouvant pas être vaccinés, il « recommande de vacciner leur entourage immédiat (parents, fratrie, et le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant) »,
- demande que la balance bénéfice-risque de la vaccination fasse l'objet de réévaluations périodiques et rapprochées afin que la stratégie vaccinale puisse être révisée (modification des ordres de priorité, ajout ou retrait de certaines catégories), y compris jusqu'à l'arrêt de la vaccination pour tout ou partie de la population et pour un ou plusieurs vaccins, en fonction de l'évolution des données :
 - épidémiologiques (pourcentage de la population atteinte) et cliniques (fréquence de la maladie, de l'hospitalisation et du décès, en fonction de l'âge et du terrain) ;
 - de pharmacovigilance (issues du plan national de gestion des risques mis en place par l'Afssaps) ;
 - d'efficacité clinique.
- Les récentes publications scientifiques rapportant, lors d'essais cliniques, l'induction d'une réponse immune spécifique, dirigée contre le virus A(H1N1)v, suite à l'administration d'une seule dose de vaccin non-adjuvé ou adjuvé,
- L'actualisation du calendrier indicatif de livraison des vaccins dirigés contre le virus A(H1N1)v et, notamment la perspective de livraison, fin octobre, par la firme Sanofi-Pasteur de 1.4 millions de doses de vaccin non-adjuvé, susceptible de disposer avant mi-novembre d'une autorisation de mise sur le marché,
- Les conclusions attendues de la saisine que j'ai adressée à l'Institut de Veille Sanitaire, par laquelle je lui demande :
 - d'analyser les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la vague pandémique au virus A(H1N1)v, concernant notamment les pays de l'hémisphère sud : date du début, taux d'attaque, taux de reproduction, durée de la vague pandémique, types de complications cliniques, gravité des formes cliniques, causes des décès, en établissant des comparaisons avec celles des épidémies saisonnières et en soulignant les tendances générales ainsi que les spécificités observées dans certains pays,
 - de réaliser, sur la base de l'analyse précédente, une estimation quant aux caractéristiques de la vague pandémique due au virus A(H1N1)v qui pourrait survenir dans l'hémisphère nord, notamment en Europe et en France, à partir de l'automne prochain, ainsi que concernant l'épidémie de grippe saisonnière due aux virus A/H1N1, A/H3N2 et B. Cette analyse devra comporter une dimension de comparaison par rapport aux gripes saisonnières qui sont survenues les années précédentes et par rapport aux pandémies de 1918, 1957 et 1968.
- de fournir :
 - un relevé de l'incidence et de la prévalence, en France, des maladies de système et des états d'immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin, définis dans l'avis du HCSP du 7 septembre dernier
 - une analyse bibliographique sur les effets indésirables qui ont pu être imputés à la vaccination contre la grippe porcine, réalisée en 1976 aux USA.
- Les conclusions de la saisine que j'ai adressée à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, par laquelle je lui demande de m'informer sur :
 - les risques éventuellement liés à l'utilisation de vaccins contenant un adjuvant, chez la femme enceinte et le jeune enfant,
 - l'analyse des données récemment publiées concernant la réactogénicité et l'immunogénicité des vaccins dirigés contre le virus A(H1N1)v, et d'éventuelles données complémentaires à ce jour non publiées mais dont elle aurait connaissance par les firmes,
- La possibilité pour le HCSP/CTV d'appuyer son avis sur les travaux du Comité de lutte contre la grippe.

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

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

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

Pr Didier Houssin

Annexe 2 : Avis de l'Institut de veille sanitaire dans la perspective d'une campagne de vaccination contre le virus A(H1N1) en France

Le texte complet de l'avis peut être consulté à l'adresse : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa_20091002_H1N1.pdf

Annexe 3 : Avis du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) et résumé des caractéristiques des produits

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/focetria/spc/emea-spc-h385fr.pdf
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/D-H1N1%20single%20PDFs/SPC/emea-spc-h832pu17fr.pdf
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celvapan/62290809en.pdf

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

	Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)				Schéma de vaccination		Point de développement
	Type de vaccins	Souches	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant			
FOCETRIA Novartis Vaccines	antigènes de surface cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	7,5 microgrammes pour 0,5 ml	MF59C.1	Adultes 18-60 ans	2 doses de 0,5 ml – J0-J21	AMM 29 septembre 2009
					Enfants/adolescents de 6 mois à 17 ans	2 doses de 0,5 ml – J0-J21	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	
PANDEMRIX GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	A/ X-179A from NYMC	3,75 microgrammes pour 0,5 ml	AS03	Adultes 18-60 ans	De préférence 2 doses de 0,5 ml – J0-J21 Possibilité une dose unique	AMM 29 septembre 2009
					Adultes de plus de 60 ans	2 doses de 0,5 ml – J0-J21	
					Enfants/adolescents de 10 à 17 ans	De préférence 2 doses de 0,5 ml – J0-J21 Possibilité une dose unique	
					Enfants de 3 à 9 ans	2 doses de 0,25 ml – J0-J21 (moitié dose adultes)	
					Enfants de 6 mois à 3 ans	2 doses de 0,25 ml – J0-J21 (moitié dose adultes)	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	
CELVAPAN Baxter	virion entier cultivé sur cellules Vero	A/ califormia/ 7/2009	7,5 microgrammes pour 0,5 ml	Sans	Adultes 18-60 ans	2 doses de 0,5 ml – J0-J21	Avis favorable du CHMP 1 ^{er} octobre 2009
					Enfants/adolescents de 6 mois à 17 ans	2 doses de 0,5 ml – J0-J21	
					Enfants de moins de 6 mois	Non recommandée	

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

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

Annexe 4 : Populations estimées à risque de complications lors d'infection par le virus grippal pandémique A(H1N1)v

- Nourrissons de moins de 2 ans, en particulier ceux atteints d'une des pathologies suivantes¹³ :
 - dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes ; bronchodilatateurs ; diurétiques) ;
 - cardiopathie cyanosante ou hémodynamiquement significative ;
 - prématurés d'âge gestationnel < 32 SA ;
 - mucoviscidose ;
 - malformation des voies aériennes supérieures, des voies aériennes inférieures, malformation pulmonaire ou de la cage thoracique ;

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

- pathologie pulmonaire interstitielle chronique ;
- pathologie neuromusculaire ;
- anomalies acquises ou congénitales de l'immunité.
- Enfants et adolescents (jusqu'à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique.
- Femmes enceintes, en particulier à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse.
- Personnes, y compris femmes enceintes, atteintes d'une des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ;
 - cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ;
 - néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ;
 - accident vasculaire cérébral invalidant, formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ;
 - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
 - maladies métaboliques à risque d'être décompensées par une infection aiguë y compris diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ;
 - immunodépression y compris les transplantés, néoplasie sous-jacente et déficits immunitaires cellulaires, infection par le VIH, asplénies anatomiques ou fonctionnelles et traitement immunosuppresseur.

Avis du Haut conseil de la santé publique relatif à l'utilisation de l'Encepur® dans la prévention de l'encéphalite centre-européenne à tiques

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations.
Séance du 23 octobre 2009.

À la suite du dépôt, auprès du Comité technique des vaccinations, d'un dossier pour l'inscription du vaccin Encepur® (Novartis vaccines) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités pour l'immunisation active (prophylactique) contre l'encéphalite à tiques chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans, le Haut conseil de la santé publique a réévalué ses recommandations vaccinales.

Epidémiologie

L'encéphalite à tiques (Tick-Borne Encephalitis, TBE) est une infection virale due à un Flavivirus, transmise par morsures de tiques (du genre *Ixodes*). Trois sous-types ont été différenciés :

- européen ;
- extrême-oriental ;
- sibérien.

Le vecteur principal est la tique, *Ixodes ricinus* (européen) et *persulcatus*. Suivant les régions et les études, le taux d'infection des tiques varie de 0,1 à 5%. Les petits mammifères sauvages sont le réservoir du virus. L'homme est un hôte accidentel.

Le sous-type européen est présent dans de grandes parties de l'Europe centrale et orientale, et notamment en Autriche, dans le sud de l'Allemagne, dans le nord de la Suisse, dans les États baltes (Estonie, Lettonie, Lituanie), en Hongrie, en Pologne, en Slovaquie et en Tchéquie.

Le sous-type extrême-oriental s'étend du nord-est de l'Europe à la Chine et au Japon, le sous-type sibérien du nord de l'Europe à la Sibirie.

C'est dans les zones forestières, jusqu'à 1 400 mètres d'altitude environ, que le risque est le plus grand. La maladie est saisonnière ; la plupart des cas surviennent d'avril à novembre.

L'infection est transmise principalement par des morsures de tiques contaminées. Des cas ont été rapportés par ingestion de lait non pasteurisé d'animaux infectés. Il n'y a pas de transmission interhumaine directe.

Les infections à virus de l'encéphalite à tiques (TBE) sont le plus souvent pauci-symptomatiques. L'infection peut provoquer un syndrome pseudo-grippal, avec une deuxième phase fébrile dans 10% des cas. Dans les formes graves, l'encéphalite se développe pendant la deuxième phase et peut entraîner une paralysie, des séquelles permanentes ou le décès. L'âge est un facteur d'aggravation de la maladie. Le sous-type extrême-oriental cause des symptômes et entraîne des

séquelles plus graves que le sous-type européen. La létalité est estimée à 20 à 40% en Asie et 1 à 2% en Europe. Les séquelles sont fréquentes, 6 à 46% des cas suivant les études.

En France¹, l'incidence de la maladie est très faible et circonscrite à l'est de la France notamment en Alsace² (4 cas recensés en 2007, 3 en Alsace et 1 en Haute-Savoie). La mortalité par TBE est faible (d'après le CépiDC pas de cas de 2000 à 2005 ; derniers décès : 1 en 1990, 1994 et 1997). Il n'a pas été identifié d'augmentation récente du nombre de cas de TBE.

En Europe³, depuis plus de 30 ans, la TBE a augmenté régulièrement. Entre 2004 et 2006, une augmentation importante du nombre de cas a été constatée dans les pays européens considérés comme endémiques :

- Tchéquie ;
- Allemagne (depuis 1992, 100 à 300 cas sont recensés tous les ans avec un pic en 2005 de 431 cas et en 2006 de 546 cas. En 2007, le nombre de cas déclarés a baissé à 236) ;
- Slovaquie ;
- Suède ;
- Suisse (entre 2003 et 2007, en moyenne 165 cas par an ont été déclarés avec un pic en 2006 de 259 cas).

Depuis 2006, une diminution a été observée dans la plupart des pays européens sauf en Suède, Norvège et Hongrie où l'augmentation du nombre de cas s'est poursuivie.

En Autriche, le nombre de cas d'encéphalites à tiques, qui était en moyenne de 450 par an (de 300 à 677 cas par an entre 1973-1980) avant l'introduction de la vaccination en 1981, a diminué de 85%, atteignant une moyenne de 76 cas par an au cours des cinq dernières années.

Le taux de tiques infectées par le virus TBE est variable suivant les pays et les régions : Tchéquie 0,30 à 4,5%, Allemagne 0,2 à 2%, Finlande 0,07 à 2,56%, Suisse 0,10 à 1,36%, Italie 0,05%.

Prévention

- La vaccination avec un vaccin contre l'encéphalite à tiques est recommandée pour des séjours du prin-

temps à l'automne en zone rurale ou forestière d'endémie en Europe centrale, orientale et septentrionale.

- Les mesures de protection individuelle lors de randonnées ou de camping dans des zones d'endémie sont :

- vêtements couvrants, serrés au cou, poignets et chevilles ;
- chaussures fermées ;
- répulsifs cutanés ou imprégnant les vêtements ;
- inspection minutieuse de tout le corps pour éliminer les tiques dans les plus brefs délais.

Recommandations antérieures

Depuis 1998, la vaccination contre l'encéphalite à tiques était recommandée pour les voyageurs en zone rurale et les randonnées en forêt en Europe centrale et orientale au printemps et à l'été.

Le Comité technique des vaccinations, dans sa séance du 29 janvier 2004, n'a pas recommandé cette vaccination aux personnes résidant en France.

Vaccins

Le vaccin Encepur® (Novartis vaccines) est un vaccin viral inactivé produit sur cellules fibroblastiques embryonnaires aviaires (CEF), préparé à partir de la souche K23 et adsorbé sur hydroxyde d'aluminium. Chaque dose de 0,5 ml contient 1,5 µg de virus inactivé.

Le vaccin est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 12 ans.

Le schéma de vaccination consiste en l'administration de 3 doses : les deux premières injections à 1 à 3 mois d'intervalle, la troisième 9 à 12 mois après la seconde. Pour une immunisation rapide, un schéma raccourci est proposé : 3 injections à J0, J7 et J21.

Les autres vaccins disponibles sont des vaccins produits sur culture de fibroblastes embryonnaires de poulet (cellules CEF), préparés à partir d'une souche de virus TBE (sous-type d'Europe centrale), adsorbés sur hydroxyde d'aluminium :

- Ticovac® 0,5 ml adultes : chaque dose contient 2,4 µg d'antigène viral.
- Ticovac® 0,25 ml enfants : à partir de l'âge de 1 an et jusqu'à 16 ans, chaque dose contient 1,2 µg d'antigène viral.

Le schéma de vaccination comprend trois injections à M0, entre M1 et M3, puis entre M5 et M12.

¹ Données InVS.

² Y. Hansmann – Infection à virus TBE : données cliniques et épidémiologiques. 5^{es} Journées nationales d'inféctiologie 2004, Strasbourg – 10 et 11 juin 2004.

³ J. Süss, Tick-borne encephalitis in Europe and beyond – the epidemiological situation as of 2007. Eurosurveillance, Volume 13, Issue 26, 26 June 2008 (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18916>)

Compte tenu des données épidémiologiques, le Haut conseil de la santé publique maintient son avis antérieur^{4,5} et recommande la vaccination contre l'encéphalite à tiques pour les voyageurs séjournant en zone rurale ou forestière d'endémie en Europe centrale, orientale et septentrionale, du printemps à l'automne.

Le Haut conseil de la santé publique ne recommande pas la vaccination systématique des voyageurs en dehors de ces situations.

⁴ Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009 BEH 23-24, 2 juin 2009.

⁵ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du HCSP, BEH 16-17, 20 avril 2009.

Le Haut conseil de la santé publique rappelle l'importance des mesures individuelles de protection contre les piqûres de tiques.

Références

- Hansmann Y. Infection à virus TBE : données cliniques et épidémiologiques. 5^{es} Journées nationales d'infectiologie 2004, Strasbourg, 10-11 juin 2004.
- La vaccination contre l'encéphalite à tiques. In : Direction générale de la santé. Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations, Edition 2008. Saint-Denis : Inpes, juin 2008 ; pp. 182-6.
- Donoso Mantke O, Schädler R, Niedrig M. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. Euro Surveill. 2008 Apr 24; 13(17). pii: 18848.
- Suss J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond - the epidemiological situation as of 2007. Euro Surveill. 2008 Jun 26; 13(26). pii: 18916.

– Frühsommer meningoencephalitis (FSME). Risikogebiete in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin 2009;18:165-72.

– Capek I. Encéphalite à tiques d'Europe centrale et de l'Est (TBE). Le point à septembre 2009. InVS.

– OMS voyages internationaux et santé 2009 <http://www.who.int/ith/fr/index.html>

– Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009. Bull Epidemiol Hebd. 2 juin 2009 ; (23-24).

– Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du HCSP. Bull Epidemiol Hebd. 20 avril 2009 ; (16-17).

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

Avis du Haut conseil de la santé publique : actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur l'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations. Séance du 28 octobre 2009.

Suite à la saisine du Haut conseil de la santé publique le 13 octobre 2009¹ par le directeur général de la santé, le Comité technique des vaccinations (CTV) et la Commission spécialisée Maladies transmissibles (CsMT) se sont réunis, respectivement le 15 et le 23 octobre 2009, afin de préciser la stratégie de vaccination contre le virus A(H1N1)v pour les femmes enceintes. Ils ont également examiné la stratégie de vaccination pour les nourrissons âgés de 6 à 23 mois avec facteurs de risque et celle pour les personnes atteintes de dysfonctionnement inné ou acquis du système immunitaire.

Le Haut conseil de la santé publique rappelle l'avis du 2 octobre 2009 et l'ordre des priorités recommandé².

¹ Annexe 1.

² Annexe 2.

1. Schéma vaccinal à adopter avec le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v

Il est rappelé que le schéma vaccinal de base [validé dans les essais cliniques des vaccins pandémiques A(H5N1)] comportait l'administration de **2 doses espacées de 21 jours**.

Plusieurs types de vaccins vont être disponibles. À ce jour, un sujet pour lequel l'administration de 2 doses est nécessaire doit recevoir **2 doses du même vaccin**.

Il était prévu que ce protocole serait révisé en fonction des données à venir d'immunogénicité des différents vaccins et dans les différentes tranches d'âge.

La position récente de l'AFSSAPS à ce sujet est que « l'efficacité et le rapport bénéfice/risque des vaccins Focetria® et Pandemrix® sont établis avec un schéma à 2 doses dans toutes les tranches d'âge autres que les nourrissons de moins de 6 mois. Des données récentes issues d'essais cliniques avec le vaccin pandémique tendent à montrer que les résultats d'immunogénicité obtenus après 1 dose chez l'adulte sain de 18 à 60 ans sont conformes aux critères de protection immunitaire définis à l'échelon européen avec les vaccins grippaux. Ces résultats préliminaires demandent toutefois à être confirmés par les données complémentaires attendues dans les semaines à venir avant d'envisager de pouvoir conclure que l'administration d'une seule dose offre une protection suffisante face au virus pandémique ».

L'analyse par le CHMP en date du 23 octobre 2009 des dossiers des deux vaccins Pandemrix® et Focetria® comportant un adjuvant montre que la réponse immunitaire à ces vaccins atteint les critères d'immunogénicité définis par l'Agence européenne du médicament (EMA) après l'administration d'une seule dose, dans la tranche d'âge de 18 à 60 ans. « *The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) at the European Medicines Agency has reviewed early data from clinical studies for the three authorised pandemic vaccines. The Committee concluded that its recommendations adopted in September, that the three vaccines be preferably used as two doses, at least three weeks apart, be maintained. However, for Pandemrix and for Focetria, the limited data currently available indicate that one dose may be sufficient in adults* »

L'Agence européenne du médicament (EMA) a également précisé dans un communiqué de presse en date du 25 septembre 2009 que la stratégie de vaccination était décidée par chaque État-membre : « *Vaccination strategies are decided by the government in each EU Member State, taking into account the information provided by the Agency for each vaccine* ».

Ces éléments étant considérés, le Haut conseil de la santé publique estime :

- qu'adopter un schéma vaccinal à 1 dose permettra plus rapidement de protéger, même partiellement, une partie plus importante de la population, stratégie qui s'est révélée efficace dans les études de modélisation ;
- qu'il sera possible de compléter la vaccination au cas où la stratégie vaccinale à 1 dose s'avérerait ne pas procurer une immunogénicité suffisante, au vu des résultats complémentaires des essais cliniques en cours ;

– que cette stratégie permet d'éviter d'administrer des doses non nécessaires dans l'hypothèse inverse où 1 dose s'avérerait procurer une immunogénicité suffisante.

En conséquence,

Le Haut Conseil de la santé publique recommande un schéma à 1 dose pour les adultes de 18 à 60 ans, à l'exception des personnes de cette tranche d'âge atteintes de dysfonctionnement inné ou acquis du système immunitaire³ pour lesquelles il existe des recommandations spécifiques (cf. ci-dessous).

La nécessité d'administration d'une 2^{ème} dose de vaccin sera considérée en fonction des données complémentaires à venir concernant l'immunogénicité des vaccins, la durée de protection qu'ils confèrent, ainsi que la durée de la pandémie.

Lors de la séance du Commission spécialisée Maladies transmissibles du 23 octobre 2009, 11 membres qualifiés votant sur les 19 inscrits étaient présents lors du vote de ce texte. Parmi les 11 membres, 1 n'a participé ni au vote ni à la délibération finale (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur 10 votants 10 voix pour.

Ce point a fait l'objet d'un vote électronique par le Comité technique des vaccinations (28/10/09) : 12 membres qualifiés votant sur les 20 inscrits ont répondu. Parmi les 12 membres, 1 est exclu du vote (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur 11 votants 11 voix pour.

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

Par ailleurs, il est souhaitable de réserver des doses du vaccin produit sur cellules (cf. annexe 2) pour les personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques aux traces de résidus présents dans les vaccins produits sur œufs⁴.

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

2. Stratégie de vaccination

Selon l'Institut de veille sanitaire (Bulletin Grippe 68 au 27 octobre 2009), en France métropolitaine, une nette augmentation des recours aux soins pour grippe clinique en ville se poursuit en Île-de-France et touche également, de façon moindre, les plus grands centres urbains. Le nombre hebdomadaire de cas de grippe A(H1N1)2009 hospitalisés est en augmentation. Cette augmentation a été plus importante en Île-de-France (+ 77%) que dans les autres régions (+ 19%). Le nombre de signalements de cas hospitalisés en réanimation ou soins intensifs continue à croître. En semaine 43,

76 patients ont été hospitalisés, dont 22 cas graves⁵. Ces éléments confirment l'intensification de l'épidémie de grippe A(H1N1)2009 sur le territoire métropolitain.

Le Haut conseil de la santé publique confirme donc que la balance bénéfice-risque est en faveur du démarrage de la vaccination en commençant par les professionnels de santé et les populations identifiées en priorité 1.

Le Haut conseil de la santé publique rappelle qu'il conviendra de faire en sorte que le médecin ou l'équipe médicale qui prend en charge les personnes avec facteur de risque puisse les signaler si elles n'ont pas été identifiées par le dispositif de vaccination.

Le déclenchement des campagnes de vaccination comportant une levée de restriction de la vaccination avec un vaccin contenant un adjuvant pour certaines populations dépend de la balance bénéfice-risque. Cette balance est réévaluée régulièrement d'une part, en fonction des données épidémiologiques concernant la circulation du virus A(H1N1)2009 et l'impact en termes de formes cliniques graves dans ces populations, et d'autre part en fonction du calendrier de mise à disposition du vaccin sans adjuvant.

Femmes enceintes

Femmes enceintes au 1^{er} trimestre de grossesse

Les données disponibles [1] ne montrent pas de sur-risque lié à la grippe pandémique pour les femmes enceintes au 1^{er} trimestre de grossesse par rapport à la population générale.

En conséquence, le Haut conseil de la santé publique ne recommande pas cette vaccination pour les femmes enceintes lors du 1^{er} trimestre de grossesse.

Cependant, il recommande de vacciner avec un vaccin fragmenté sans adjuvant et au 1^{er} trimestre de grossesse, les femmes enceintes présentant des facteurs de risque.

Femmes enceintes à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse

Le Haut conseil de la santé publique précise ses recommandations antérieures (avis du 2 octobre 2009) privilégiant l'utilisation d'un vaccin fragmenté sans adjuvant contre la grippe A(H1N1)2009 pour les femmes enceintes à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse, en précisant qu'en cas d'indisponibilité de ce vaccin fragmenté sans adjuvant, alors que les données épidémiologiques justifieraient une vaccination urgente, ces personnes pourraient être vaccinées avec un vaccin contenant un adjuvant.

Lors de la séance du Comité technique des vaccinations du 15 octobre 2009, 16 membres qualifiés votant

Au vu de l'analyse des données de l'Institut de veille sanitaire⁶, il apparaît que la situation épidémiologique actuelle ne justifie pas encore une vaccination urgente. En conformité avec l'avis du 2 octobre 2009, les conditions qui pourraient conduire à l'utilisation d'un vaccin avec adjuvant chez les femmes enceintes à partir du 2^{ème} trimestre ne sont donc pas réunies. Ceci concerne également les femmes enceintes, professionnelles de santé, à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse. Cependant, il conviendrait que la vaccination des femmes enceintes à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse puisse débuter dès la mise à disposition du vaccin fragmenté sans adjuvant dès lors qu'il aura été enregistré par les agences compétentes. Par contre, le Haut conseil de la santé publique recommande que les femmes enceintes à partir du 2^{ème} trimestre qui présentent des facteurs de risque, puissent bénéficier du vaccin avec adjuvant en attente de la mise à disposition du vaccin fragmenté sans adjuvant, qui reste cependant privilégié.

sur les 20 inscrits ont assisté à la réunion. Parmi les 16 membres, 2 n'ont participé ni au vote ni à la délibération finale (2 conflits d'intérêts). Résultat du vote : sur 14 votants 13 voix pour et 1 abstention.

Lors de la séance du Commission spécialisée Maladies transmissibles du 23 octobre 2009, 10 membres qualifiés votant sur les 19 inscrits étaient présents lors du vote de ce texte. Parmi les 10 membres, 1 n'a participé ni au vote ni à la délibération finale (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur 9 votants 9 voix pour.

Nourrissons de 6 à 23 mois

Le Haut conseil de la santé publique précise ses recommandations antérieures (avis du 2 octobre 2009) privilégiant :

- l'utilisation d'un **vaccin fragmenté sans adjuvant** pour les **nourrissons âgés de 6 mois à 23 mois** ;
- et, en cas d'indisponibilité d'un vaccin fragmenté sans adjuvant alors que les données épidémiologiques justifieraient une vaccination urgente :
 - l'utilisation d'un **vaccin avec adjuvant** pour les **nourrissons de 6 à 23 mois avec facteur de risque** ;
 - la **vaccination de l'entourage immédiat** (parents, fratrie, et le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant), des **nourrissons âgés de 6 à 23 mois sans facteur de risque**, pour qui le vaccin avec adjuvant n'est pas recommandé.

À ce jour, au vu de l'augmentation de la circulation virale et du fait de la différence de la balance bénéfice-risque chez le nourrisson, le Haut conseil de la santé publique recommande que les nourrissons de 6 à 23 mois qui présentent des facteurs de risque⁷ puissent bénéficier, dès que possible, du vaccin avec adjuvant, conformément à l'AMM, en attente de la mise à disposition du vaccin fragmenté sans adjuvant, qui reste cependant privilégié.

³ Excepté les personnes présentant une infection par le VIH bien contrôlée.

⁴ Selon le résumé des caractéristiques des produits, les contre-indications à ces vaccins sont les antécédents de réactions anaphylactiques (c'est-à-dire mettant en jeu le pronostic vital) aux traces de résidus (aux protéines des œufs et de poulet, à l'ovalbumine) présents dans ces vaccins.

⁵ Un cas grave est défini comme un patient confirmé A(H1N1)2009 ayant fait un passage en réanimation, en soins intensifs, ou un patient confirmé A(H1N1)2009 décédé.

⁶ www.invs.sante.fr : bulletin grippe.

⁷ Cf. § ci-dessous pour les enfants âgés de 6 à 23 mois atteints de dysfonctionnement du système immunitaire inné ou acquis.

Ce point a fait l'objet d'un vote électronique par le Comité technique des vaccinations (28/10/09), 12 membres qualifiés votant sur les 20 inscrits ont répondu. Parmi les 12 membres, 1 est exclu du vote (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur 11 votants 9 voix pour, 1 contre et 1 abstention.

Ce point a fait l'objet d'un vote électronique par la Commission spécialisée Maladies transmissibles (28 octobre 2009, 15 membres qualifiés votant sur les 19 inscrits ont répondu. Parmi les 15 membres, 2 sont exclus du vote (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur 13 votants 13 voix pour.

Personnes atteintes de dysfonctionnement du système immunitaire inné ou acquis

Faisant suite à l'avis du 2 octobre⁸ le Haut conseil de la santé publique précise, ce jour, la stratégie d'utilisation des vaccins pandémiques pour les personnes, adultes et enfants, atteintes de dysfonctionnement du système immunitaire inné ou acquis⁹, après concertation avec des experts de différentes sociétés savantes concernées :

Adultes atteints de pathologies oncologiques et hématologiques

Le Haut conseil de la santé publique recommande pour les adultes atteints de pathologies oncologiques et hématologiques :

- de vacciner avec un vaccin contenant un adjuvant ;
- avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle ;
- si possible, au moins 15 jours avant et au minimum 7 jours après une cure de chimiothérapie.

Adultes ayant bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques⁹

Le Haut conseil de la santé publique recommande pour les adultes ayant bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques :

- de vacciner avec un vaccin contenant un adjuvant ;
- avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle ;
- le délai entre la greffe et la vaccination est fonction de la situation épidémique :
 - si la circulation du virus A(H1N1)v est peu active, la vaccination sera réalisée 3 mois après la greffe ;
 - si la circulation du virus est intense, la vaccination interviendra dès la sortie d'aplasie post-greffe ;

• les sujets transplantés présentant une pathologie auto-immune induite par la greffe (purpura thrombopénique, lupus) devraient être vaccinés avec un vaccin fragmenté sans adjuvant. En l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ils ne seront pas vaccinés. La vaccination de l'entourage est alors recommandée.

Enfants atteints de pathologies oncologiques et hématologiques

Le Haut conseil de la santé publique recommande pour les enfants atteints de pathologies oncologiques et hématologiques :

- âgés de 6 mois à 23 mois :

– vaccination avec un vaccin fragmenté sans adjuvant ;

– avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle ;

– si possible, au moins 15 jours avant et au minimum 7 jours après une cure de chimiothérapie ;

– en l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ils ne seront pas vaccinés. La vaccination de l'entourage est alors recommandée.

- âgés de 24 mois et plus :

– vaccination avec un vaccin contenant un adjuvant ;

– avec dans tous les cas un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle ;

– si possible, au moins 15 jours avant et au minimum 7 jours après une cure de chimiothérapie.

Enfants ayant bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Le Haut conseil de la santé publique recommande pour les enfants ayant bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques datant de plus de 3 mois et de moins de 5 ans :

- S'ils sont âgés de 6 mois à 23 mois :

– la vaccination avec un vaccin fragmenté sans adjuvant ;

– avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle ;

– en l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ils ne seront pas vaccinés. La vaccination de l'entourage est alors recommandée.

- S'ils sont âgés de 24 mois et plus :

– la vaccination avec un vaccin contenant un adjuvant ;

– avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle.

Le HCSP ne recommande pas la vaccination des enfants transplantés depuis moins de 3 mois, en raison de la faible immunogénicité du vaccin dans cette situation. **Il recommande la vaccination de l'entourage immédiat.**

Enfants et adultes atteints de déficits immunitaires héréditaires

Le Haut conseil de la santé publique ne recommande pas la vaccination des personnes atteintes de déficit complet en lymphocyte B, du fait de l'absence attendue de réponse immunitaire.

Pour les autres déficits immunitaires héréditaires, le Haut conseil de la santé publique recommande :

- de vacciner les enfants âgés de 6 mois à 23 mois avec un vaccin fragmenté sans adjuvant, selon un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle. En l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ces enfants ne seront pas vaccinés, la vaccination de l'entourage est donc recommandée ;

• de vacciner les enfants âgés de 24 mois et plus et les adultes avec un vaccin contenant un adjuvant, selon un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle.

Personnes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe

La vaccination n'est pas recommandée avant trois mois post-greffe.

Chez les sujets transplantés d'organe depuis plus de 3 mois, le Haut conseil de la santé publique recommande :

- de vacciner avec un vaccin fragmenté sans adjuvant ;

• avec un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle ;

• avec un délai entre la greffe et la vaccination qui est fonction de la situation épidémique :

– si la circulation du virus A(H1N1)v est peu active, la vaccination sera réalisée 6 mois après la greffe ;

– si la circulation du virus est intense, la vaccination interviendra 3 mois après la transplantation ;

• qu'en l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ces sujets ne soient pas vaccinés. La vaccination de l'entourage est alors recommandée ;

• qu'en raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination des sujets transplantés sous immunosuppresseurs, leur entourage immédiat soit vacciné, que le sujet lui-même soit vacciné ou non.

Personnes atteintes de maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur

Par mesure de précaution et bien qu'aucun risque n'ait été signalé avec l'utilisation d'un vaccin avec adjuvant, **le Haut conseil de la santé publique recommande** que :

- Les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire ou d'une maladie auto-immune systémique telle que listée dans l'ALD 21 et 25 (formes graves de vascularites systémiques, périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive, sclérose en plaques) soient vaccinées :

– avec un vaccin fragmenté sans adjuvant ;

– selon un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle ;

– en l'absence de vaccin fragmenté sans adjuvant, ces personnes ne seront pas vaccinées. La vaccination de l'entourage est alors recommandée.

• Pour les personnes sous traitements immunosuppresseurs, atteintes de rhumatisme inflammatoire, de maladies inflammatoires chroniques intestinales ou d'autres maladies auto-immunes, la vaccination pourra être réalisée :

– avec un vaccin contenant un adjuvant, après avis de l'équipe médicale qui le suit ;

– et selon un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle.

Personnes infectées par le VIH

Le Haut conseil de la santé publique recommande que :

• pour les personnes présentant une infection par le VIH non contrôlée par le traitement antirétroviral, la vaccination soit réalisée avec un vaccin contenant un adjuvant, selon un schéma comportant 2 doses de vaccin administrées à 3 semaines d'intervalle ;

• pour les personnes présentant une infection par le VIH bien contrôlée sous traitement antirétroviral, la vaccination soit réalisée avec un vaccin contenant un adjuvant, selon le même schéma que la population générale ;

• les enfants de moins de 2 ans ayant une infection par le VIH soient vaccinés avec un vaccin fragmenté

⁸ Ce protocole s'applique aux transplantations allo ou auto géniques.

⁹ La nécessité de l'administration de 2 doses de vaccins ne concerne que les patients sous traitement immunosuppresseur.

sans adjuvant. Si le vaccin n'est pas disponible, la vaccination de l'entourage immédiat est recommandée.

Enfin, le Haut conseil de la santé publique recommande fortement de vacciner l'entourage immédiat des personnes recevant un traitement immunosuppresseur (y compris les transplantés) ou une chimiothérapie ainsi que des personnes ayant un déficit immunitaire héréditaire. Dans les tous les cas où la vaccination avec le vaccin fragmenté sans adjuvant est seulement recommandée, et que ce vaccin n'est pas disponible, il est recommandé de vacciner l'entourage immédiat de ces personnes.

Le Haut conseil de la santé publique recommande que si les personnes atteintes de dysfonctionnement du système immunitaire inné ou acquis sont vaccinées en centre de vaccination, un contact soit pris avec les équipes médicales qui les suivent. Ces personnes seraient idéalement vaccinées par ces équipes elles-mêmes au sein de l'hôpital où elles sont suivies.

Pour l'ensemble des recommandations pour les immunodéprimés, lors de la séance du Comité technique des vaccinations, 16 membres qualifiés votant sur les 20 inscrits ont assisté à la réunion. Parmi les 16 membres, 2 n'ont pas participé. Résultat du vote : sur 14 votants 14 voix pour.

Lors de la séance du Commission spécialisée Maladies transmissibles du 23 octobre 2009, 11 membres qualifiés votant sur les 19 inscrits ont assisté à la réunion. Parmi les 11 membres, 1 n'a participé ni au vote ni à la délibération finale (conflit d'intérêts). Résultat du vote : sur 10 votants 10 voix pour.

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

La vaccination dirigée contre la grippe saisonnière doit être effectuée selon le programme prévu et appliquée aux personnes à risque ciblées par les recommandations antérieures¹⁰.

Un intervalle de 21 jours est recommandé entre les injections de vaccin saisonnier et le vaccin dirigé contre le virus pandémique. Les 21 jours correspondent à l'intervalle minimal pour la stabilisation de la réponse immunitaire.

Le Haut conseil de la santé publique rappelle :

- sa recommandation antérieure d'administrer en premier le vaccin grippal saisonnier et le plus rapidement possible aux sujets pour lesquels cette vaccination est recommandée et qu'un intervalle minimal de 21 jours soit respecté entre l'administration d'une dose du vaccin saisonnier¹¹ et l'administration de la première dose de vaccin pandémique A(H1N1)v ;
- si la disponibilité du vaccin pandémique s'avère possible dans un délai inférieur à 3 semaines, l'administration du vaccin pandémique devient prioritaire. Le vaccin saisonnier sera reporté après la dernière dose du vaccin pandémique ;
- que les autres vaccinations du calendrier vaccinal, en particulier celles des enfants et des adolescents,

¹⁰ Calendrier vaccinal 2009. BEH n°16-17 du 20 avril 2009 : http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/index.htm

¹¹ Il est rappelé que le schéma pour le vaccin grippal saisonnier en primo-vaccination est de 2 doses chez les enfants de moins de 9 ans n'ayant pas été infectés ou vaccinés, la 2^{ème} dose devant être injectée au moins 4 semaines plus tard.

doivent être poursuivies¹² en évitant les co-administrations. Cependant, une administration rapprochée est possible avec un délai minimum de 24 heures à respecter entre l'administration de ces vaccins.

Le Haut conseil de la santé publique rappelle enfin que :

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

Le Haut conseil de la santé publique précise qu'il pourrait être amené à réaliser des ajustements en fonction de nouveaux éléments qui pourraient apparaître.

Référence

[1] Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? Vaccine. 2009 Jul 30;27(35):4754-70.

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

¹² Cf. avis du HCSP du 7 septembre 2009.

Annexe 1



Ministère de la Santé et des Sports

Direction Générale de la santé

Paris, le 13 octobre 2009

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

Objet : Stratégie de vaccination contre le virus A(H1N1)v pour les femmes enceintes.

Monsieur le Président,

Dans votre avis du 2 octobre 2009 relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v, vous indiquez, en page 3 : « À ce jour, le Haut Conseil de la santé publique estime que la balance bénéfice-risque est en faveur du démarrage de la vaccination en commençant par les professionnels de santé et les populations identifiées en priorité 1.

Le Haut Conseil de la santé publique précise ses recommandations antérieures privilégiant l'utilisation d'un vaccin fragmenté sans adjuvant pour : les enfants âgés de 6 mois à 23 mois, les femmes enceintes, les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère susceptible d'être réactivée par un vaccin contenant un adjuvant (transplantations allogéniques d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques, maladies auto-immunes sévères touchant des organes centraux).

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

(suite p. 165)

Annexe 1 (suite)

En cas d'indisponibilité d'un vaccin fragmenté sans adjuvant contre la grippe A(H1N1)2009, alors que les données épidémiologiques justifieraient une vaccination urgente, le Haut Conseil de la santé publique recommande d'utiliser un vaccin avec adjuvant : pour les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse, pour les nourrissons de 6 à 23 mois avec facteur de risque, pour les personnes transplantés médullaires.

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

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

Compte tenu des éléments nouveaux suivants concernant :

- Le point de situation épidémiologique réalisé par l'Institut de veille sanitaire, en date du 6 octobre 2009 ;
- La fixation du démarrage de la campagne de vaccination contre le virus grippal A(H1N1)v dans les établissements de santé avec un vaccin adjuvé à partir du 19 octobre prochain, certaines des professionnelles concernées pouvant être enceintes ;
- La possibilité de pouvoir disposer, à partir du 20 novembre prochain, d'un vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v, fragmenté et non adjuvé, et bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché selon une procédure décentralisée ;

je vous demande de bien vouloir me faire part de vos recommandations de vaccination concernant les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse, en indiquant notamment :

- dans quels cas vous recommandez la vaccination pour ces femmes enceintes avec le vaccin adjuvé dès le 19 octobre ;
- dans quels cas vous recommandez d'attendre, pour la vaccination de ces femmes enceintes, un vaccin fragmenté non adjuvé, la disponibilité de celui-ci n'étant possible qu'à partir du 20 novembre.

Je vous serais reconnaissant de bien vouloir examiner cette saisine dans les plus brefs délais, si possible demain et au plus tard mercredi matin.

Pr Didier Houssin

Annexe 2 : Ordre de priorité pour la vaccination contre la grippe A(H1N1)2009

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

- Pour le vaccin grippal saisonnier, le HCSP confirme les recommandations existantes¹³.
- Pour le vaccin dirigé contre le virus A(H1N1)v, il recommande de vacciner en priorité :
 - **Les personnels de santé, médico-sociaux et de secours, en commençant par ceux qui sont amenés à être en contact fréquent et étroit avec des malades grippés ou porteurs de facteurs de risque ;**

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

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

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

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

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

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

Annexe 3 : Avis du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) et résumé des caractéristiques des produits

Cette annexe est identique à l'annexe 3 de l'Avis du Haut conseil de la santé publique : « actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v » et n'est pas reproduite ici. Voir page 159.

Annexe 4 : Populations estimées à risque de complications lors d'infection par le virus grippal pandémique A(H1N1)v

Cette annexe est identique à l'annexe 4 de l'Avis du Haut conseil de la santé publique : « actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v » et n'est pas reproduite ici. Voir page 159.

¹³ Calendrier vaccinal 2009 - BEH n°16-17 du 20 avril 2009 : http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/index.htm

Avis du Haut conseil de la santé publique : actualisation de l'utilisation des vaccins pandémiques contre la grippe A(H1N1)

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations.
Séance du 27 novembre 2009.

Suite à l'autorisation de mise sur le marché du vaccin pandémique A(H1N1) 2009 Panenza® le 16 novembre 2009 et à l'avis de l'Agence européenne du médicament (EMA) en date du 19 novembre 2009, réaffirmant l'efficacité et la sécurité des vaccins pandémiques A(H1N1) 2009, le Haut conseil actualise son avis du 28 octobre 2009.

Le vaccin fragmenté pandémique sans adjuvant Panenza®

Selon l'Affsaps, dans la mesure où la réponse immunitaire au vaccin Panenza® satisfait aux trois critères requis par le CHMP, il est recommandé d'administrer 1 dose (0,5 ml) chez les adultes sains de 18 à 60 ans.

Compte tenu du nombre limité de résultats disponibles à ce jour pour les sujets de plus de 60 ans, il est recommandé d'administrer 2 doses (0,5 ml) pour cette catégorie de sujets dans l'attente de données supplémentaires.

Une dose a aussi été préconisée chez les adolescents et les enfants à partir de 9 ans compte tenu d'une réponse sérologique similaire à celle obtenue chez les adultes et qui satisfait aux critères sérologiques du CHMP.

Les données obtenues chez les enfants âgés de 6 mois à 8 ans indiquent une augmentation du taux d'anticorps après une 2^{ème} administration de vaccin, notamment chez les enfants âgés de moins de 3 ans. La posologie retenue pour les enfants âgés de 3 à 8 ans est de 2 doses (0,5 ml), séparées d'au moins 3 semaines, et pour les enfants âgés de 6 mois à 35 mois de 2 demi-doses (0,25 ml) séparées d'au moins 3 semaines.

Dans un contexte pandémique, il ressort de l'évaluation que ce vaccin sans adjuvant peut être administré chez la femme enceinte quel que soit le trimestre de la grossesse.

Avis de l'EMA réaffirmant l'efficacité et la sécurité des vaccins pandémique A(H1N1)

L'avis de l'EMA en date du 19 novembre souligne :

- Que les données sur les vaccins pandémiques A(H1N1)v avec adjuvant (Focetria® ou Pandemrix®) indiquent qu'une seule dose de vaccin est capable d'induire une réponse immunitaire qui peut être suffisante pour donner une protection dans certains groupes d'âge.
- Que les résultats des études de co-administration montrent que l'on peut désormais injecter simultanément les vaccins pandémiques A(H1N1)v avec adjuvant (Focetria® ou Pandemrix®) avec un vaccin grippal saisonnier non adjuvé.

Les sujets atteints de troubles graves de la crase sanguine ou soumis à un traitement anticoagulant¹

Les sujets atteints de troubles graves de la crase sanguine ou soumis à un traitement anticoagulant ne peuvent recevoir d'injections intramusculaires. Dans ces situations, les vaccins sont habituellement administrés par voie sous-cutanée. Le risque est une majoration des effets secondaires locaux liée à l'administration sous-cutanée de l'adjuvant ainsi qu'une immunogénicité insuffisante du vaccin.

- Le résumé des caractéristiques des vaccins pandémiques avec adjuvant Pandemrix® et Focetria® indique que pour ces deux vaccins, il n'existe aucune donnée relative à leur administration par voie sous-cutanée.
- Le résumé des caractéristiques du vaccin fragmenté sans adjuvant Panenza® envisage la possibilité d'une administration par voie sous-cutanée pour les sujets présentant une thrombopénie ou des troubles de la coagulation.

En conséquence, le Haut conseil de la santé publique recommande pour la vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1) 2009 l'un des schémas suivants, selon l'âge et le type de vaccin :

De plus, le Haut conseil de la santé publique recommande pour certaines situations particulières (voir tableau ci-dessous).

Indication de la vaccination pour les personnes âgées de 60 ans et plus

¹ Les traitements par anti-agrégants plaquettaires ne sont pas concernés.

L'utilisation du vaccin fragmenté avec adjuvant Pandemrix® est recommandée préférentiellement pour cette tranche d'âge, pour laquelle il est le seul, à ce jour, à avoir l'indication en dose unique.

Allergie avérée à l'œuf

Le vaccin à virus entier sans adjuvant Celvapan® est recommandé chez l'adulte à partir de 18 ans, avec 2 doses espacées d'au moins 3 semaines. Il n'y a pas de données disponibles avant l'âge de 18 ans, cependant, selon l'EMA, ce vaccin pourrait être utilisé chez l'enfant avec le même schéma à 2 doses.

Dysfonctionnement inné ou acquis du système immunitaire

Le schéma vaccinal détaillé (choix d'un vaccin avec ou sans adjuvant, nécessité ou non d'une 2^{ème} dose) pour ces populations particulières est défini dans l'avis du HCSP du 28 octobre 2009.

Indications de la vaccination par voie sous-cutanée

– Troubles graves de la crase sanguine (notamment hémophiles ou sujets thrombopéniques) ou soumis à un traitement anticoagulant¹.

– Personnes chez qui l'injection intramusculaire est difficilement réalisable (myopathies, atrophie musculaire importante...).

Ces personnes ne pouvant pas recevoir d'injection intramusculaire doivent être vaccinées avec le vaccin fragmenté sans adjuvant Panenza® administré par voie sous-cutanée (1 ou 2 doses selon le cas).

	Pandemrix® Vaccin fragmenté avec adjuvant	Focetria® Vaccin fragmenté avec adjuvant	Panenza® Vaccin fragmenté sans adjuvant
Nourrissons âgés de 6 à 23 mois			2 demi-doses (2 × 0,25ml)*
Enfants âgés de 24 à 35 mois	2 demi-doses (2 × 0,25ml)*	2 doses (2 × 0,50ml)*	2 demi-doses** (2 × 0,25ml)*
Enfants âgés de 3 à 8 ans	2 demi-doses (2 × 0,25ml)*	2 doses (2 × 0,50ml)*	2 doses** (2 × 0,50ml)*
Personnes âgées de 9 à 59 ans	1 dose (0,50ml)	1 dose (0,50ml)	1 dose** (0,50ml)
Personnes âgées de 60 ans et plus	1 dose*** (0,50ml)	2 doses (2 × 0,50ml)*	2 doses** (2 × 0,50ml)*

*Les 2 doses doivent être espacées d'au moins 3 semaines, elles doivent être réalisées avec le même vaccin.
**Le vaccin fragmenté sans adjuvant est recommandé pour des populations particulières définies dans l'avis du HCSP du 28 octobre 2009.
***Le vaccin fragmenté avec adjuvant Pandemrix® est préférentiellement recommandé dans cette tranche d'âge.

- Indications de la vaccination pour les personnels de laboratoires de virologie travaillant sur le virus de la grippe aviaire A(H5N1)

Afin d'éviter une éventuelle recombinaison génétique entre des souches H5N1 et H1N1, ces personnels doivent faire partie des personnes à vacciner en priorité.

Enfin, le Haut conseil de la santé publique signale que, d'après les nouvelles données sur la co-administration des vaccins grippaux pandémiques et saisonniers :

- les vaccins grippaux pandémiques avec adjuvant Focetria® et Pandemrix® peuvent être co-administrés avec un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant ;

- qu'en l'absence de données, à ce jour, l'administration du vaccin grippal pandémique fragmenté sans adjuvant Panenza® et d'un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant n'est pas recommandée le même jour.

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

Avis du Haut conseil de la santé publique relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13 valent

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations.
Séance du 11 décembre 2009.

Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent

Un nouveau vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (Prevenar13®), composé de polysaccharides de capsule de six sérotypes additionnels (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) ajoutés à ceux déjà contenus dans le vaccin 7-valent Prevenar® (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), a récemment obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

L'immunogénicité de ce nouveau vaccin a été évaluée selon les modalités, les critères et les seuils d'efficacité vaccinale recommandés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), à l'issue d'études cliniques contrôlées portant sur 4 400 enfants, comparant son immunogénicité à celle du Prevenar® selon plusieurs schémas vaccinaux (2 ou 3 doses de primo-vaccination et 1 rappel et rattrapage).

Les études évaluant le schéma d'immunisation primaire en deux doses (aux âges de 2 et 4 mois et 3 et 5 mois) ont montré des taux d'anticorps supérieurs aux seuils de protection pour la majorité des sérotypes communs aux deux vaccins, à l'exception des sérotypes 6B (comme dans le schéma 3 doses) et 23F (titres plus faibles qu'après un schéma 3 doses). Les taux d'anticorps vis-à-vis des 6 sérotypes additionnels sont également supérieurs aux seuils de protection définis, avec cependant des réponses plus basses contre les sérotypes 3 et 6A mais peu différentes des réponses obtenues après 3 doses. Dans tous les cas (primo-vaccination en 2 ou 3 doses), la dose de rappel à l'âge de 12 mois induit une réponse mémoire comparable et des titres protecteurs pour tous les sérotypes communs et additionnels chez plus de 98% des enfants. De plus, l'induction d'une réponse fonctionnelle protectrice est obtenue dans tous les cas, sauf pour le sérotype 3.

Une étude évaluant le rattrapage avec le vaccin 13-valent chez des enfants de trois catégories d'âge (2 doses de 7 à 12 mois avec rappel de 12 à 16 mois, 2 doses de 12 à 24 mois ou 1 dose de 24 à 72 mois) a montré des taux protecteurs d'anticorps pour les 13 sérotypes comparables à ceux obtenus après la 3^{ème} dose de primo-vaccination. Les taux d'anticorps contre les divers sérotypes étaient similaires dans les trois classes d'âge, mais plus faibles (excepté pour 19A) dans le groupe le plus âgé recevant 1 seule dose.

Les études évaluant le remplacement du vaccin 7-valent par le vaccin 13-valent ont porté sur des enfants ayant reçu une immunisation primaire avec le vaccin 7-valent suivie d'une injection de rappel par le 13-valent : les résultats montrent des taux comparables (études de non-infériorité) à ceux obtenus avec le vaccin 7-valent pour les 7 sérotypes communs et des titres protecteurs pour les sérotypes additionnels avec cependant des titres plus bas contre le sérotype 3. Une étude française portant sur 300 enfants ayant reçu une primo-vaccination complète (3 doses aux âges de 2, 3 et 4 mois) par le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent, a montré qu'une seule dose de rappel avec le vaccin 13-valent à l'âge de 12 mois confère une immunogénicité satisfaisante sur les sérotypes additionnels.

Selon l'avis de l'Agence européenne du médicament, en septembre 2009, le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent, Prevenar 13®, procure une immunogénicité acceptable pour 10 des 13 sérotypes après 2 ou 3 doses d'immunisation primaire et remplit les critères d'immunogénicité après l'injection de rappel pour tous les sérotypes. Une surveillance de la persistance à long terme de l'immunogénicité après la dose de rappel a été mise en place.

Les résultats des études de rattrapage montrent qu'une dose unique de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent est suffisante pour les enfants ayant reçu une immunisation primaire avec du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent selon les recommandations et pour les enfants âgés de 2 à 5 ans.

Co-administration : le vaccin 13-valent peut être administré, en des sites d'injection séparés, avec les vaccins hexavalents (DTPCaHib et hépatite B), le vaccin contre le méningocoque C, le vaccin contre la rougeole-les oreillons-la rubéole et le vaccin contre l'hépatite A.

Tolérance

Depuis sa commercialisation au plan mondial en 2000, environ 195 millions de doses de Prevenar® ont été distribuées. Les études cliniques comparant le vaccin 13-valent au Prevenar® montrent un profil de tolérance comparable à celui du vaccin 7-valent. La tolérance du vaccin 13-valent a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles environ 4 400 nourrissons ont reçu au moins 1 dose de vaccin. Dans toutes les études chez les nourrissons, Prevenar13® a été co-administré avec les vaccins pédiatriques habituels. La tolérance a également été évaluée chez 354 enfants (âgés de 7 mois à 5 ans) dans le cadre d'une vaccination de rattrapage.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au site d'injection, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersomnie et/ou un sommeil diminué.

Une augmentation des réactions au site d'injection et de la fièvre a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois (dans le cadre d'un rappel) par rapport aux taux observés chez les nourrissons au cours de la primo-vaccination par Prevenar 13®.

Rappel des recommandations actuelles de vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent et données de couverture vaccinale

Rappel des recommandations de vaccination du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent¹

Le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent est recommandé depuis 2006 pour tous les enfants âgés de 2 à 24 mois et selon un schéma de primo-vaccination à 2 doses (1 dose à l'âge de 2 mois et 1 dose à l'âge de 4 mois) et un rappel à l'âge de 12 mois en dehors des enfants à haut risque et prématurés chez lesquels un schéma de primo-vaccination à 3 doses suivi d'un rappel à l'âge de 12 mois est recommandé. Un rattrapage des enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés et à haut risque est également recommandé (2 doses de primo-vaccination avec le vaccin 7-valent et un rappel d'une dose avec le vaccin 23-valent).

La couverture vaccinale

Il existe peu de données sur la couverture vaccinale en France. Selon les données d'une enquête réalisée en 2006, 2007 et 2008 sur 750 enfants, il ressort qu'en 2008, 86% des enfants ont initié une primo-vaccination contre 64% en 2006 et 73% en 2007. Le pourcentage d'enfants âgés de 3 à 12 mois « correctement vaccinés » était en 2008 de 78%. En 2008, 60% des enfants âgés de 16 à 24 mois ayant eu une primo-vaccination complète ont reçu la dose de rappel contre 44% en 2006 et 54% en 2007.

Impact de la vaccination avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque

L'analyse de la situation épidémiologique des infections invasives à pneumocoque en 2007 montre un bénéfice significatif de la vaccination obtenue par effet direct sur la population cible des enfants âgés de moins de 2 ans, l'incidence de ce type d'infections étant inférieure de 30% en 2007 à ce qu'elle était en période pré-vaccinale, 29,8 en 2001-2002 *versus* 20,9 pour 100 000 en 2007. Pour les autres tranches d'âge, les données indiquent que l'incidence globale des infections invasives à pneumocoque pour la période 2001-2002 à 2007 augmente de 14% et 8% respectivement chez les 2-64 ans et les plus de 64 ans. Tous âges confondus, l'incidence est, en 2007, légèrement supérieure à son niveau pré-vaccinal.

Deux phénomènes antagonistes, dont les effets se neutralisent partiellement, contribuent à ces évolutions globales : la diminution de l'incidence des infections liées aux sérotypes vaccinaux et l'augmentation, par un remplacement sérotypique, de l'incidence des infections liées aux sérotypes non vaccinaux.

Entre 2001-2002 et 2007, l'incidence des infections liées aux sérotypes vaccinaux chez les enfants âgés

de 0 à 23 mois a diminué de 83%, essentiellement par l'effet direct de la vaccination. De même, l'incidence des infections liées aux sérotypes vaccinaux a diminué de 43% chez les enfants âgés de plus de 2 ans par effet indirect positif de la vaccination. Le phénomène de remplacement s'est traduit par une augmentation de l'incidence des infections liées aux sérotypes non vaccinaux, de 86% chez les enfants âgés de moins de 2 ans et de 65 et 70% respectivement chez les 2-64 ans et les personnes âgées de plus de 64 ans.

Au total, le groupe d'âge ciblé par la vaccination a bénéficié de l'introduction du vaccin, l'effet direct ayant été plus important dans cette tranche d'âge que l'effet de remplacement. Cependant, depuis 2005, l'incidence des infections invasives chez les enfants âgés de 0 à 23 mois est stable (pour les méningites) ou ne diminue plus de manière significative (pour les bactériémies). Dans les autres groupes d'âge, l'effet indirect de la vaccination, qui a réduit significativement l'incidence des infections invasives à pneumocoque dues aux sérotypes vaccinaux, a été compensé par un effet de remplacement. Il n'est cependant pas possible de faire la part, dans l'augmentation de l'incidence des infections invasives dues aux sérotypes non vaccinaux, entre ce phénomène de remplacement et l'évolution naturelle de l'épidémiologie de certains sérotypes.

Surveillance de la distribution des sérotypes dans les infections invasives à pneumocoque

Depuis 2001, les données de surveillance mettent en évidence une modification nette de la distribution des sérotypes chez l'enfant âgé de moins de 2 ans mais aussi dans le reste de la population. Globalement, le sérotype 19A est devenu prédominant, suivi des sérotypes 1 et 7F. Mais la fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement et selon l'âge.

- Enfants âgés de moins de 2 ans :
 - Dans les méningites, tous les sérotypes vaccinaux, à l'exception du 18C, ont significativement diminué, voire n'ont pas été retrouvés (6B, 9V, 4). Parmi les sérotypes non vaccinaux, le sérotype 19A est devenu nettement prédominant (23%), suivi des sérotypes 15B/C et 24F. Ces trois sérotypes représentent essentiellement des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. La diminution du sérotype 6A (apparenté au 6B), observée entre 2005 et 2006, ne s'est pas poursuivie en 2007.
 - Dans les bactériémies, deux sérotypes ont augmenté de façon significative parmi les sérotypes non vaccinaux : 19A et 7F, qui prédominent en 2007 et représentent respectivement 33% et 16% des pneumocoques isolés dans ce groupe d'âge.
 - Au total, dans les infections invasives, l'émergence de souches de sérotypes non vaccinaux de remplacement est principalement liée à celle des sérotypes :
 - 19A (+106%, de 3,0 à 6,3 cas/100 000) ;
 - 7F qui a encore progressé en 2007 dans les bactériémies, mais pas dans les méningites (+353% de 0,6 à 2,7 cas/100 000) ;
 - 1 (+101% de 0,7 à 1,3 cas/100 000).

En 2007, ces trois sérotypes représentaient respectivement 30%, 16% et 6% des cas, tandis qu'aucun des 7 sérotypes vaccinaux ne représentait plus de 5% des cas.

- Chez les enfants âgés de 2 à 15 ans, l'augmentation des cas d'infections invasives de sérotype non vaccinal est principalement liée à celle des bactériémies de sérotype 1 (+134% de 0,52 à 1,21 cas/100 000) qui représentent 33% des cas en 2007 et qui ont progressé de façon significative dans le groupe d'âge allant de 24 à 59 mois, alors qu'elles sont stables mais toujours largement prédominantes chez les enfants âgés de 5 à 15 ans.

- Dans le reste de la population :

- Chez les adolescents et adultes âgés de 16 à 64 ans, aucun sérotype ne représente plus de 10% des cas en 2007.

- La diminution significative des sérotypes 14, 6B, 23F et 9V (de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines) s'accompagne du maintien des sérotypes 1, 3 et 7F (sensibles aux bêta-lactamines) et de l'augmentation du sérotype 19A (de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines).

- Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, le sérotype 19A représente 14% des cas en 2007, en augmentation de 58% par rapport aux années 2001-2002 (de 2,7 à 4,2 cas/100 000). L'augmentation du nombre de cas de méningites à sérotype 3 observée en 2005 ne s'est pas poursuivie en 2007, mais le sérotype 3 reste un des principaux sérotypes des méningites chez l'adulte. Dans les bactériémies, les sérotypes vaccinaux 14, 9V, 23F et 6B ont significativement diminué par rapport à 2001-2002, tandis que les sérotypes 19A, 7F et 22F ont significativement progressé et sont devenus avec le sérotype 3, les sérotypes prédominants.

Couverture sérotypique des vaccins pneumococciques conjugués

En 2007, les sérotypes couverts par le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent ne représentaient plus que 16% des souches isolées de méningites et de bactériémies chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Les 6 sérotypes additionnels couverts par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent représentaient 57% de ces souches et, globalement, le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent couvrait 73% des sérotypes des souches de pneumocoque isolées de méningites et de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans. Chez les adultes âgés de plus de 64 ans le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent couvrait 69% des souches de pneumocoque isolées de méningites et de bactériémies.

Résultats de l'estimation de l'impact de l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent

Une estimation de l'impact de l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque a été

¹ Calendrier vaccinal.

réalisée en utilisant l'évolution observée après l'introduction du vaccin pneumococcique 7-valent jusqu'en 2007 pour estimer l'évolution future de l'incidence des infections invasives à pneumocoque entre 2010 et 2014.

Sous les hypothèses considérées pour cette estimation, l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent en 2010 pourrait permettre d'éviter dès 2014 chaque année par rapport au maintien du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent, 51% à 58% (65 à 67 cas) des cas de méningites et 52% à 60% (178 à 180 cas) des cas de bactériémies à pneumocoque chez les enfants âgés de moins de 2 ans, selon le scénario envisagé. De plus, dans les autres tranches d'âge, 16% à 19% des cas de méningites à pneumocoque et 18% à 20% des cas de bactériémies à pneumocoque pourraient être évités, l'effet indirect de la vaccination des jeunes enfants étant plus important que l'effet de remplacement du fait de l'élargissement de la couverture sérotypique apportée par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent. Globalement, chaque année, 22% à 25% des cas de méningites à pneumocoque et 19% à 22% des cas de bactériémies à pneumocoque supplémentaires pourraient être évités, soit 180 à 183 cas de méningites à pneumocoque et 1 540 à 1 542 cas de bactériémies à pneumocoque selon le scénario envisagé. Ces estimations doivent être considérées avec prudence du fait de l'incertitude importante sur la dynamique future des effets indirects de la vaccination.

Recommandations pour la vaccination avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent

Le Haut conseil de la santé publique recommande d'utiliser le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent à la place du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent, selon le même schéma :

- 2 doses à 2 mois d'intervalle (la 1^{ère} dose dès l'âge de 2 mois) et un rappel à l'âge de 12 mois ;
- 3 doses à 1 mois d'intervalle (la 1^{ère} dose dès l'âge de 2 mois) et un rappel à l'âge de 12 mois pour les nourrissons avec facteurs de risque ;
- 2 doses à 2 mois d'intervalle auxquelles s'ajoute 1 dose de vaccin pneumococcique 23-valent 2 mois après, en rattrapage pour les enfants âgés de 24 à 59 mois non vaccinés.

Période de transition

Durant la période de transition du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent vers le 13-valent, le Haut conseil de la santé publique recommande que :

- Pour les enfants âgés de moins de 2 ans :
 - Ayant reçu un schéma de primo-vaccination complet (aux âges de 2 et 4 mois) avec un vaccin pneumococcique conjugué 7-valent, la vaccination de rappel à l'âge de 12 mois soit réalisée avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.

– Ayant reçu une première immunisation de la primo-vaccination à l'âge de 2 mois avec un vaccin pneumococcique conjugué 7-valent, la 2^{ème} dose de la primo-vaccination à l'âge de 4 mois et la dose de rappel à l'âge de 12 mois soient réalisées avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.

– Ayant reçu un schéma de vaccination complet (aux âges de 2, 4 et 12 mois) avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent, 1 dose de rattrapage avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent soit administrée au moins 2 mois après l'injection de rappel et avant l'âge de 24 mois.

Cas particuliers

- Pour les prématurés, le Haut conseil de la santé publique recommande que :
 - le schéma de primo-vaccination en trois doses suivi d'un rappel entre les âges de 12 et 15 mois soit maintenu ;
 - le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent se substitue systématiquement au vaccin pneumococcique conjugué 7-valent ;
 - pour ceux qui auraient reçu un schéma vaccinal (primo-vaccination et rappel) réalisé en totalité avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent :
 - une dose de rattrapage avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent soit administrée au moins deux mois après l'injection de rappel et avant l'âge de 24 mois.
- Pour les nourrissons présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque (IIP)², le Haut conseil de la santé publique recommande que :
 - le schéma de primo-vaccination en 3 doses suivi d'un rappel entre les âges de 12 et 15 mois soit maintenu ;
 - le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent se substitue systématiquement au vaccin pneumococcique conjugué 7-valent ;
 - pour ceux qui auraient reçu un schéma vaccinal partiellement réalisé avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent,
 - le schéma vaccinal soit complété avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent auquel s'ajoute 1 dose supplémentaire du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent réalisée au moins 2 mois après la dernière dose et avant l'âge de 24 mois ;
 - pour ceux qui auraient reçu un schéma vaccinal (primo-vaccination et rappel) réalisé en totalité avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent,
 - 2 doses supplémentaires du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent soient administrées au moins 2 mois après la dernière dose de vaccin 7-valent et avant l'âge de 24 mois.
- Pour les enfants âgés de 24 à 59 mois non vaccinés présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive¹ à

Enfants de moins de 2 ans, prématurés, nourrissons à risque élevé d'IIP : schéma vaccinal proposé lorsque le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent sera disponible				
Schéma vaccinal avec le vaccin pneumococcique 13-valent	Âge de 2 mois	Âge de 3 mois	Âge de 4 mois	Âge de 12 mois
Enfants âgés de moins de 2 ans	13-valent		13-valent	13-valent
Prématurés	13-valent	13-valent	13-valent	13-valent
Nourrissons à risque élevé d'IIP	13-valent	13-valent	13-valent	13-valent

Enfants âgés de 24 à 59 mois à risque élevé d'IIP : schéma de rattrapage proposé pour lorsque le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent sera disponible			
Schéma vaccinal avec le vaccin pneumococcique 13-valent	M0	M2 2 mois plus tard	M4 2 mois plus tard
Enfants âgés de 24 à 59 mois non vaccinés à risque élevé d'IIP	13-valent	13-valent	23-valent

Période de transition – Enfants de moins de 2 ans sans facteurs de risque : schéma de poursuite d'une vaccination commencée avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent				
Enfants de moins de 2 ans sans facteurs de risque	2 mois	4 mois	12 à 15 mois	16 à 24 mois
Schéma partiellement réalisé avec le vaccin pneumococcique 7-valent	7-valent	13-valent	13-valent	
	7-valent	7-valent	13-valent	
Schéma réalisé en totalité avec le vaccin pneumococcique 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	13-valent au moins 2 mois après la dernière dose de rappel et avant l'âge 24 mois

² Calendrier vaccinal en vigueur.

Période de transition – Prématurés : schéma de poursuite d’une vaccination commencée avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent					
Prématurés	2 mois	3 mois	4 mois	12 à 15 mois	16 à 24 mois
Schéma partiellement réalisé avec le vaccin pneumococcique 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	13-valent	
	7-valent	7-valent	13-valent	13-valent	
	7-valent	13-valent	13-valent	13-valent	
Schéma réalisé en totalité avec le vaccin pneumococcique 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	13-valent au moins 2 mois après la dernière dose de rappel et avant l’âge de 24 mois

Période de transition – Nourrissons à risque élevé d’IIP : schéma de poursuite d’une vaccination commencée avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent					
Nourrissons à risque élevé d’IIP	2 mois	3 mois	4 mois	12 à 15 mois	16 à 24 mois
Schéma partiellement réalisé avec le vaccin pneumococcique 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	13-valent	13-valent
	7-valent	7-valent	13-valent	13-valent	13-valent
	7-valent	13-valent	13-valent	13-valent	13-valent
Schéma réalisé en totalité avec le vaccin pneumococcique 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	2 doses de 13-valent au moins 2 mois après la dernière dose de rappel et avant l’âge de 24 mois

Période de transition – Enfants âgés de 24 à 59 mois non vaccinés à risque élevé d’IIP : schéma de poursuite d’une vaccination commencée avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent				
Enfants âgés de 24 à 59 mois non vaccinés à risque élevé d’IIP	M0	M2	M4	2 mois plus tard
Schéma partiellement réalisé avec le vaccin pneumococcique 7-valent	7-valent	13-valent	23-valent	
	7-valent	7-valent	13-valent	23-valent
Schéma réalisé en totalité avec le vaccin pneumococcique 7-valent	7-valent	7-valent	23-valent	13-valent

pneumocoque (IPP), le Haut conseil de la santé publique recommande que :

- le schéma vaccinal comportant 2 doses de vaccin pneumococcique conjugué à 2 mois d’intervalle suivies d’une dose de vaccin pneumococcique polysidique 23-valent au moins 2 mois après la 2^{ème} dose de vaccin conjugué soit maintenu ;
- le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent se substitue systématiquement au vaccin pneumococcique conjugué 7-valent ;
- pour ceux qui auraient reçu, quel que soit leur âge et avant l’âge de 5 ans, une vaccination partiellement réalisée avec :
 - 1 seule dose de vaccin pneumococcique conjugué 7-valent, la vaccination soit poursuivie avec une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent suivi du vaccin pneumococcique polysidique 23-valent ;
 - 2 doses de vaccin pneumococcique conjugué 7-valent, la vaccination soit poursuivie par une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent au moins 2 mois après la dernière dose de vaccin pneumococcique conjugué 7-valent et suivie d’un vaccin pneumococcique 23-valent au moins 2 mois après.
- pour ceux qui auraient reçu, quelque soit leur âge et avant l’âge de 5 ans, une vaccination réalisée en totalité avec :
 - 2 doses de vaccin pneumococcique conjugué 7-valent et 1 dose de vaccin pneumococcique 23-valent, la vaccination soit suivie par 1 dose de vaccin pneumococcique conjugué 13 valent au moins 2 mois plus tard.

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

Avis du Haut conseil de la santé publique : actualisation de la posologie des vaccins pandémiques contre la grippe A(H1N1)2009 actuellement disponibles en France

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations.
Séance du 11 décembre 2009.

Suite à l’avis de l’Agence européenne des médicaments concernant les modifications apportées au résumé des caractéristiques du vaccin pandémique contre la grippe A(H1N1)2009 Pandemrix® en date du 3 décembre 2009, le Haut conseil de la santé publique a actualisé ses recommandations concernant la posologie et l’utilisation des vaccins pandémiques (tableau ci-contre) :

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

¹ Le vaccin fragmenté avec adjuvant Focetria® n’a pas été évalué chez l’enfant, cependant l’Agence européenne des médicaments a estimé que les posologies recommandées chez l’adulte étaient applicables à l’enfant.

	Pandemrix® Vaccin fragmenté avec adjuvant	Focetria® ¹ Vaccin fragmenté avec adjuvant	Panenza® Vaccin fragmenté sans adjuvant
Nourrissons âgés de 6 à 23 mois			2 demi-doses (2 × 0,25ml)*
Enfants âgés de 24 à 35 mois	1 demi-dose*** (1 × 0,25ml)	2 doses (2 × 0,50ml)*	2 demi-doses** (2 × 0,25ml)*
Enfants âgés de 3 à 8 ans	1 demi-dose (1 × 0,25ml)	2 doses (2 × 0,50ml)*	2 doses** (2 × 0,50ml)*
Enfants âgés de 9 ans	1 demi-dose (1 × 0,25ml)	1 dose (0,50ml)	1 dose** (1 × 0,50ml)
Personnes âgées de 10 à 59 ans	1 dose (1 × 0,50ml)	1 dose (0,50ml)	1 dose** (1 × 0,50ml)
Personnes âgées de 60 ans et plus	1 dose**** (1 × 0,50ml)	2 doses (2 × 0,50ml)*	2 doses** (2 × 0,50ml)*

*Les 2 doses doivent être espacées d’au moins 3 semaines, elles doivent être réalisées avec le même vaccin.
**Le vaccin fragmenté sans adjuvant est recommandé pour des populations particulières définies dans l’avis du HCSP du 28 octobre 2009.
***Les données récentes validées par l’Agence européenne des médicaments montrent que chez les enfants de 6 à 35 mois 1 seule dose de 0,25ml de Pandemrix® procure une réponse qui satisfait les critères d’immunogénicité. L’administration d’une 2^{ème} dose 21 jours plus tard augmente la réponse immune mais majore les effets secondaires locaux et généraux (EMEA, press release 4 décembre 2009).
****Le vaccin fragmenté avec adjuvant Pandemrix® est préférentiellement recommandé dans cette tranche d’âge.

Avis du Haut conseil de la santé publique : actualisation de la posologie des vaccins pandémiques contre la grippe A(H1N1)2009 actuellement disponibles en France

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations.
Séance du 29 janvier 2010.

Suite à l’avis de l’Agence européenne des médicaments concernant les modifications apportées aux résumés des caractéristiques du vaccin pandémique contre la grippe A(H1N1)2009, Focetria®, en date du 15 janvier 2010, le Haut conseil de la santé publique a actualisé la posologie et l’utilisation des vaccins pandémiques (tableau ci-contre) :

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

Focetria® : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/focetria/focetriaM2.htm>
Pandemrix® : <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pandemrix/pandemrixM2.htm>
Panenza® : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/8b467ef45940ae16490231993ee80eb3.pdf

	Pandemrix® Vaccin fragmenté avec adjuvant	Focetria® Vaccin fragmenté avec adjuvant	Panenza® Vaccin fragmenté sans adjuvant
Nourrissons âgés de 6 à 23 mois			2 demi-doses (2 × 0,25ml)*
Enfants âgés de 24 à 35 mois	1 demi-dose*** (1 × 0,25ml)	2 doses (2 × 0,50ml)*	2 demi-doses** (2 × 0,25ml)*
Enfants âgés de 3 à 8 ans	1 demi-dose (1 × 0,25ml)	1 dose (1 × 0,50ml)	2 doses** (2 × 0,50ml)*
Enfants âgés de 9 ans	1 demi-dose (1 × 0,25ml)	1 dose (0,50ml)	1 dose** (1 × 0,50ml)
Personnes âgées de 10 à 59 ans	1 dose (1 × 0,50ml)	1 dose (0,50ml)	1 dose** (1 × 0,50ml)
Personnes âgées de 60 ans et plus	1 dose**** (1 × 0,50ml)	2 doses (2 × 0,50ml)*	2 doses** (2 × 0,50ml)*

*Les 2 doses doivent être espacées d’au moins 3 semaines, elles doivent être réalisées avec le même vaccin.
**Le vaccin fragmenté sans adjuvant est recommandé pour des populations particulières définies dans l’avis du HCSP du 28 octobre 2009.
***Les données récentes validées par l’Agence européenne du médicament montrent que chez les enfants de 6 à 35 mois 1 seule dose de 0,25ml de Pandemrix® procure une réponse qui satisfait les critères d’immunogénicité. L’administration d’une 2^{ème} dose 21 jours plus tard augmente la réponse immune mais majore les effets secondaires locaux et généraux (EMEA, press release 4 décembre 2009).
****Le vaccin fragmenté avec adjuvant Pandemrix® est préférentiellement recommandé dans cette tranche d’âge.

Avis du Haut conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière des personnes infectées par le VIH

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

Séance du 29 janvier 2010.

Le calendrier vaccinal 2009 recommande pour la vaccination contre la grippe saisonnière que, chez les personnes atteintes par le VIH, l'indication soit posée par l'équipe qui suit le patient. Le Haut conseil de la santé publique a été saisi, le 12 janvier 2010, par le Directeur général de la santé en vue d'une révision de la recommandation de la vaccination contre la grippe saisonnière des personnes vivant avec le VIH.

Le Comité technique des vaccinations et la Commission spécialisée Maladies transmissibles ont pris connaissance du rapport sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH rédigé sous la direction du Professeur Yeni¹. Dans ce rapport, il est précisé notamment que la grippe saisonnière n'est

pas plus fréquente chez les sujets infectés par le VIH mais que :

- elle peut entraîner des manifestations cliniques plus prolongées et, chez certains patients, augmenter le risque de complications et de mortalité. Des études épidémiologiques américaines conduites avant l'ère des multithérapies antirétrovirales avaient objectivé une majoration des hospitalisations et une surmortalité par pneumonies en période d'épidémie grippale chez les patients au stade sida ;
- l'introduction des multithérapies a été associée à une réduction des hospitalisations qui restent cependant à un niveau comparable à celui d'autres groupes à haut risque ;
- l'immunogénicité de la primo-vaccination anti-grippale est plus faible que dans la population

générale, en particulier chez les patients ayant des CD4 inférieurs à 200 par mm³ ;

- l'efficacité clinique du vaccin est très variable, de 27 à 78% ;
- l'infection grippale, comme la vaccination anti-grippale, peuvent être responsables d'une élévation transitoire et modérée de la charge virale VIH, sans modification significative du nombre de lymphocytes CD4.

En conséquence, le Haut conseil de la santé publique recommande la vaccination contre la grippe saisonnière de tous les sujets infectés par le VIH, quel que soit leur âge (en respectant l'AMM) et leur statut immuno-virologique.

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

¹ http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/06_Suivi_de_l_adulte_infecte_par_le_VIH.pdf