



Fiche de vaccination grippe pandémique-Vaccin Pandemrix

Introduction

Dans le contexte de la grippe pandémique A/H1N1v2009, la Belgique présente depuis quelques semaines un dépassement du seuil épidémique (tel que défini pour la grippe saisonnière) et un accroissement rapide des cas hebdomadaires nous plaçant en phase de montée du pic épidémique.

La vaccination des publics-cible va commencer le 7 novembre, dans un contexte de mélange de rumeurs et d'informations scientifiques concernant le vaccin disponible en Belgique et donc de flou dans la perception de l'importance de la vaccination pour les groupes prioritaires.

La présente fiche a comme objectif de mettre à la disposition du corps médical les informations et références scientifiques nécessaires pour pouvoir informer leurs patients de façon claire. Elle a été approuvée en séance du Comité scientifique Grippe Pandémique le mardi 3 novembre 2009, se basant sur les informations disponibles à cette date ; elle sera modifiée si nécessaire au cas où des éléments scientifiques et de pharmacovigilance l'imposeraient.

Motivations

Si la grippe pandémique ne provoque globalement qu'une morbidité/mortalité du même ordre ou inférieure à la grippe saisonnière (mortalité de 1/1000 à 1/10.000), cette constatation ne doit pas occulter le fait qu'elle touche une proportion plus large de la population et qu'elle concerne un public habituellement moins atteint : les enfants et les jeunes adultes. Globalement, l'OMS estime, dans sa mise au point du 30 octobre, que 1 à 10 % des personnes malades nécessitent une hospitalisation, que 10 à 25 % de celles-ci doivent être admises aux Soins Intensifs et que 2 à 9 % de ces dernières décèdent de la maladie. Au sein des patients nécessitant une admission en USI, les femmes enceintes sont surreprésentées (7-10%), avec une probabilité 10 fois plus importante que la population générale d'y être hospitalisées, ce qui est là très inhabituel et en fait un groupe à risque tout à fait particulier.

Les premières données belges vont dans le même sens.

Le vaccin Pandemrix : questions et réponses

A.Pourquoi un seul vaccin et pas un choix, et pourquoi un vaccin adjuvanté?

La Belgique, au moment de la décision d'achat, a été motivée par la recommandation d'emploi de vaccins adjuvantés par l'OMS et l'EMEA dans un contexte pandémique, de manière à assurer à la fois :

- une meilleure réponse immune en général et en particulier chez les immunodéficients
- la nécessité, pour assurer cette réponse, de moins d'antigène dans le vaccin, favorisant ainsi une plus grande production en un temps court/ un meilleur rendement

en cas de production antigénique faible de la souche vaccinale cultivée sur des œufs (ce qui s'est produit cette année)

- une potentielle protection croisée envers des variants viraux (tels que décrits avec le H5N1 et divers virus pandémiques précédents). Actuellement, le virus est très stable, et cette propriété n'a pas encore du entrer en jeu

B. Quels sont les composants de cet adjuvant, et sont-ils dangereux pour la femme enceinte ?

L'adjuvant ASO3 du Pandemrix contient 10,68 mg/dose de squalène, 11,68 mg/dose de vitamine E et 4,86 mg/dose de polysorbate, ainsi qu'un tampon phosphate.

-La **vitamine E** est tolérée même à des doses 40x la normale, l'apport quotidien étant de 20 à 30 mg/j ; il n'y a donc pas d'évidence d'embryo/foetotoxicité aux doses administrées

-Le **polysorbate** (ou *Tween 80*) fait partie de la composition de nombreux aliments, 10mg/kg pouvant être ingérés/jour sans problème ; il est par ailleurs présent dans de nombreux médicaments, dont des solutions pour injection. Dans ce contexte, des études IV n'ont montré aucune embryo ou foetotoxicité aux concentrations présentes dans le vaccin

-Le **squalène** est un produit intermédiaire du métabolisme du cholestérol, présent chez tous les organismes supérieurs (dont l'homme) dans divers sites, dont le sang ; il est un composant majeur de divers aliments, dont l'huile d'olive, avec une absorption de 60 à 80 % de la dose ingérée. La quantité injectée dans le vaccin est inférieure à égale à la quantité résorbée journalièrement par voie digestive. Aucune étude animale n'a montré de foeto ou embryotoxicité de ce produit naturel, qui disparaît en quelques jours du site de l'injection. Le squalène utilisé provient de foies de requins : sa contamination par de la vitamine A est au maximum de 0,33 mg/dose, largement inférieure à la dose quotidienne maximale pour la femme enceinte qui est de 3mg. Une analyse erronée des données avait attribué au squalène une responsabilité dans des problèmes de santé survenus après la guerre du Golfe, jusqu'au moment où on s'est rendu compte que les vaccins administrés aux soldats n'avaient jamais contenu de squalène... Les anticorps anti squalène, survenant naturellement chez de nombreuses personnes, et de manière croissante avec l'âge, n'ont pu être corrélés avec la survenue d'une pathologie ou l'emploi d'un vaccin contenant du squalène.

C. Que faut-il penser du thiomersal ?

Le *thiomersal* est utilisé depuis les années '30 dans la fabrication des vaccins, et plus particulièrement des flacons multidoses, afin de prévenir toute prolifération bactérienne ou fongique. Ce composé organique de mercure assure une meilleure protection que les autres conservateurs disponibles. Il s'agit d'éthyl-mercure, à métabolisation et élimination rapide (T_{1/2} : moins d'une semaine), à ne pas confondre avec le méthyl-mercure, qui s'accumule lui longtemps dans l'organisme. Il est actuellement encore présent dans de nombreux vaccins multidoses à raison de 25 à 50 µg/dose, le Pandemrix en renfermant 5 µg/dose. L'emploi de vaccins contenant du thiomersal n'a jamais été lié épidémiologiquement avec une embryo ou foetotoxicité, ni avec des troubles neuropsychiatriques. Diverses instances, dont la FAO, considèrent que l'ingestion de 96-100 µg/semaine (dont 80% sont absorbés au niveau intestinal) ne présente pas de risque, y compris pour la femme enceinte. L'allergie de contact au thiomersal (présente chez 10-12% des gens) ne contre-indique en rien l'administration d'un vaccin le contenant.

D. Ces adjuvants ont-ils été employés largement ?

-Les adjuvants « huile en eau » tels l'ASO3 de GSK et le MF59 de Novartis ont été employés largement dans divers vaccins saisonniers.

-Pour le MF59 (composé du squalène, de polysorbate et d'un tampon citraté), il a été administré à plus de 45 millions de patients, essentiellement de > 65 ans, dans le cadre d'un vaccin influenza, et ce depuis plus de 10 ans. La surveillance passive de ce large groupe n'a permis d'observer aucun effet secondaire particulier.

-Pour l'ASO3 : avant son large emploi actuel dans divers pays européens (dont plus de 1,5 millions de doses en Suède), son utilisation avait été suivie chez plus de 43.000 patients ayant reçu au moins une dose, dont 2400 enfants de un an à quatre ans dans le cadre d'une vaccination anti malaria (suivi ≤ 45 mois), 24000 patients dans le cadre d'un vaccin influenza saisonnier (suivi >11 mois), 12000 lors d'une vaccination anti H5N1 (suivi >6 mois), et 2000 dans le contexte A/H1N1.

E. S'agit-il d'un vaccin « expérimental » ?

Le vaccin Pandemrix, comme d'autres vaccins enregistrés par l'EMA depuis cet automne, ont été mis au point selon les normes classiques de tous les vaccins. Son étude a commencé en 2005, en réponse à la menace de grippe aviaire, et a abouti en 2006 à la reconnaissance d'un mode de mise au point d'un vaccin pandémique dont il ne resterait plus qu'à modifier l'antigène (ici, H1 à place H5) en temps voulu, permettant ainsi de gagner un temps considérable en ne devant plus faire la preuve, en quelques mois, que de résultats de sécurité et d'immunogénicité de cette nouvelle formulation.

Aucune des étapes précliniques (dont l'étude de tératogénicité, d'embryo ou foetotoxicité) n'a été négligée ou accélérée.

Comme souligné ci-dessus pour la femme enceinte, et dans l'emploi obligé en grande quantité sur une période réduite (principe de la vaccination en cas de pandémie), une pharmacovigilance serrée se justifie afin de dépister à temps un effet secondaire rare, impossible à détecter lors d'essais cliniques, dont aucun médicament ou vaccin n'est a priori exempt.

F. Des études auraient-elles du avoir lieu sur les femmes enceintes avant l'emploi du Pandemrix ?

Il n'est pas éthique de pratiquer de telles études cliniques chez les femmes enceintes.

Plus de 4500 femmes devraient être incluses pour en tirer quelque enseignement, et plus de 13000 pour exclure un accroissement de 30% de risque avec une puissance statistique suffisante... Seul donc une pharmacovigilance active d'un vaccin administré en phase pandémique, dans un contexte de risque de complication nettement accru chez la femme enceinte (vaccin dont aucun élément ne permet d'augurer d'un problème) peut répondre déontologiquement à cette question. L'OMS, en date du 30 octobre, souligne que l'emploi de tous les vaccins (adjuvants ou non) doit être recommandé actuellement chez la femme enceinte, au vu des données de sécurité des études et du risque nettement majoré de la grippe chez ces femmes.

G. Quels sont les effets secondaires du Pandemrix ?

La liste des effets secondaires est reprise en annexe. Selon le relevé suédois publié le 29 octobre après distribution de 1.400.000 doses, les effets secondaires rapportés ne diffèrent pas de ceux inclus dans la notice (reprise sur le site www.influenza.be).

Les données récoltées par le système belge de pharmacovigilance indépendant (AFMPS) ne montrent aucune différence.

Le syndrome de Guillain Barré (GBS) est souvent mentionné comme effet secondaire grave de la vaccination contre la grippe. Ce syndrome survient à une fréquence de 1 à 2 fois par 100.000 habitants par an, essentiellement après infection banale des voies respiratoires et digestives. Il s'agit donc d'une des conséquences connues des infections virales comme la grippe. Des cas de Guillain Barré ont été rapportés après diverses vaccinations. Pour chacun de ces vaccins, la fréquence estimée est de toute façon de très loin inférieure à celle observée lors du décours naturel de la maladie

Une seule campagne de vaccination antigrippale, en 1976 aux USA, s'est soldée par un nombre accru de GBS; depuis, les études ne montrent plus de lien concluant avec entre le GBS et cette vaccination.

H. Combien de doses de vaccin ?

L'immunogénicité des vaccins pandémiques récemment approuvés (plus de 97% des vaccinés présentant trois semaines après une dose un taux d'anticorps en IH >1/40, prédictif d'efficacité) permet actuellement à l'OMS de recommander l'administration d'une dose unique au-dessus de l'âge de 10 ans, en laissant place à une demi-dose pour les enfants de 6 mois à 9 ans accomplis. Des données préliminaires chez des enfants de 6 à 36 mois montrent d'ailleurs une réponse au moins aussi intense que chez les adultes. Cette recommandation est soutenue par le comité scientifique belge ; à noter que l'EMA n'a pas pour l'instant (début novembre 2009) formellement validé cette stratégie proposée par l'OMS. C'est pourquoi, il a été demandé aux médecins généralistes de commencer par l'administration d'une seule dose de vaccin en attendant une clarification des recommandations au niveau Européen.

I. Peut-on administrer conjointement les vaccins pandémique et saisonnier ?

Les deux vaccins couvrent des souches différentes de virus influenza. Il n'existe pas d'éléments scientifiques permettant d'espérer une protection croisée des vaccins. Il est donc nécessaire pour les personnes à qui le vaccin est recommandé d'éventuellement se voir administré les deux vaccins.

En ce début de novembre 2009, la priorité doit être donnée à la vaccination contre la grippe A/H1N1 pandémique.

Pour des raisons strictes de pharmacovigilance il est recommandé, si possible, de garder un intervalle deux semaines entre les deux vaccins même s'il n'existe pas d'obstacles scientifique à leur administration conjointe dans deux sites d'injection différents.

J. Faut-il vacciner un patient qui a déjà présenté un syndrome grippal ?

Oui, dans la mesure où aucun diagnostic de confirmation n'a été effectué au cours du syndrome grippal et qu'il fasse partie des groupes prioritaires. Il n'y a par ailleurs aucune raison de sécurité à éviter la vaccination chez ce patient.

K. Faut-il traiter par anti viral un patient présentant un syndrome grippal après la vaccination pandémique ?

Oui, un traitement viral reste indiqué si le patient appartient aux groupes à risque ou s'il présente une manifestation grave, la vaccination pandémique ne protégeant que contre la souche A/H1N1v 2009, et ce à une fréquence clinique encore à préciser.

L. La vaccination est-elle toujours indiquée alors que nous sommes dans la phase épidémique en Belgique ?

La souche pandémique est d'ores et déjà recommandée dans la composition du vaccin saisonnier pour l'hémisphère sud. Rien ne permet de prédire la durée de la vague épidémique ni si elle se reproduira ultérieurement. Il y a donc lieu de poursuivre la vaccination des personnes à risques afin de les protéger autant que possible des complications d'une grippe pandémique éventuelle.

Informations pratiques sur la vaccination

A. Indications de la vaccination

Les groupes à vacciner ont été choisis afin de privilégier :

- la continuité du fonctionnement du système de santé.

La circulation actuelle en Belgique de la grippe A/H1N1v (2009) va entraîner une augmentation tant du nombre de malades que du nombre de complications nécessitant une hospitalisation. La priorité doit donc être accordée à assurer au mieux la continuité des soins en protégeant en première intention les dispensateurs de soins (généralistes, infirmiers à domicile ...), souhait mainte fois réaffirmé par l'OMS par ailleurs. Au vu de l'inconnue quant au nombre de malades et à l'évolution future de la pandémie (éventuel décours moins bénin qu'actuellement,...) l'extension aux groupes de personnel de santé en formation se justifie.

Ceux-ci seront par ailleurs, en dehors des risques communs liés à la vie quotidienne, en première ligne quant à l'exposition aux personnes infectées par le A/H1N1v2009. Une vaccination de ce groupe vise également à protéger les malades qui sont, par définition, affaiblis et donc plus à risque d'être infecté.

Population à vacciner :

- la totalité du personnel des hôpitaux y incluant les étudiants en médecine, candidats spécialistes et élèves infirmiers ainsi que le personnel logistique et administratif
- les autres dispensateurs de soins et personnel des institutions de santé agréés, en ce compris le personnel de la Croix-Rouge et les pharmaciens

- la diminution de l'impact sur la morbidité et la mortalité de l'infection A/H1N1v2009

Ces groupes étant systématiquement retrouvés dans les analyses d'impact des pays qui ont déjà fait face à une première vague (USA, Canada, Australie par ex.)

Pour les femmes enceintes, la surreprésentation dans les pathologies graves (séjours en Unité de Soins Intensifs) est patente, plusieurs pays montrant que 7 à 10 % de ces séjours pour infection à A/H1N1v2009 étaient des femmes enceintes (dont 90% aux 2ème et 3ème trimestres).

Pour la famille entourant les enfants de moins de 6 mois, il s'agit de la seule mesure indirecte de protection, ces enfants étant par définition exclu de toute vaccination antigrippale (pas de données d'immunogénicité/protection/innocuité).

Populations à vacciner

- Les patients atteints d'une maladie chronique affectant la fonction respiratoire comme les patients atteints d'asthme sévère, BPCO, mucoviscidose, broncho-dysplasie...
- Les patients souffrant d'une pathologie cardiaque chronique à l'exception d'hypertension non compliquée ;
- Les patients diabétiques ;
- Les patients porteurs de pathologies neuromusculaires chroniques ;
- Les patients qui souffrent d'une atteinte neurologique sévère (par ex. paralysie cérébrale)
- Les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère ;
- Les patients immunodéprimés suite à une maladie ou un traitement ;
- Les patients porteurs de désordres métaboliques héréditaires ;
- Les femmes enceintes aux 2ème et 3ème trimestres et les femmes inscrites dans un programme de procréation assistée
- Les parents d'enfants de moins de 6 mois ou les personnes en ayant la garde

- D'éviter autant que possible un effet « dominos » en assurant au mieux la continuité du fonctionnement des structures d'accueil et d'enseignement des enfants

Pour le personnel des écoles, il s'agit de personnes particulièrement exposées (circulation importante du virus dans le milieu pédiatrique, avec excrétion virale souvent intense et

prolongée); les protéger permet potentiellement de diminuer le risque d'infection des élèves mais surtout doit aider à garder un système scolaire fonctionnel. Les projections récentes de l'OMS ne recommandent pas la fermeture des classes dans le contexte de l'actuelle pandémie et insistent sur l'impact social/économique d'une fermeture: parents (y compris personnel de santé) obligés de rester à domicile pour garder les enfants."

Populations à vacciner

- le personnel d'encadrement des crèches, écoles maternelles, écoles primaires et secondaires

Ces indications sont par ailleurs en conformité avec les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé et du Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies

B. Contre-indications

- 1) Allergie sévère, à l'un des composants de Pandemrix ou à tout autre composant pouvant être présent à l'état de traces tel que : oeuf et protéines de poulet, ovalbumine, formaldéhyde, sulfate de gentamicine (antibiotique) ou désoxycholate de sodium. Toutefois, en cas de pandémie, la vaccination peut être recommandée dans ces cas sous réserve qu'un traitement médical approprié soit disponible immédiatement en cas de réaction allergique
- 2) Infection sévère avec une température élevée (supérieure à 38°C) = contre-indication temporaire

C. Présentation

Le vaccin se présente sous forme de deux flacons séparés contenant l'un une suspension incolore légèrement opalescente (solution d'antigène) et l'autre une émulsion homogène blanchâtre

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés. Le vaccin mélangé est une émulsion blanchâtre qui contient 10 doses vaccinales.

D. Reconstitution

Instructions pour le mélange et l'administration du vaccin :

1. Avant de mélanger les deux composants, l'émulsion et la suspension doivent être amenées à température ambiante, être agitées et inspectées visuellement, afin de détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé, jeter le vaccin.
2. Le vaccin est mélangé en ajoutant à l'aide d'une seringue la totalité du contenu du flacon contenant l'émulsion au contenu du flacon contenant la suspension.
3. Après addition de l'émulsion à la suspension, le mélange doit être bien agité. Une fois mélangé, le vaccin est une émulsion blanchâtre. En cas d'autres modifications, jeter le vaccin.
4. Le volume de Pandemrix (5 ml) après mélange correspond à 10 doses de vaccin.
5. Le flacon doit être agité avant chaque administration.
6. Chaque dose de vaccin de 0,5 ml doit être prélevée avec une seringue pour injection.
7. L'aiguille utilisée pour le prélèvement doit être remplacée par une aiguille adaptée à l'injection intramusculaire.
8. Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures et conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

E. Conservation

Avant mélange du vaccin :

Ne pas utiliser la suspension et l'émulsion après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Après mélange du vaccin :

Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures et conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

F. Mode d'administration

Le vaccin sera injecté dans le muscle (habituellement dans le haut du bras).

G. Posologie

Adultes de 10 ans et plus

Une dose de 0,5 ml

Enfants de 6 mois à 9 ans

L'administration de 0,25 ml de vaccin (c'est-à-dire la moitié de la dose destinée à l'adulte) pourrait suffire. (cf. point sur le nombre des doses à administrer - point H première partie)

Enfants de moins de 6 mois

La vaccination n'est actuellement pas recommandée dans cette tranche d'âge ce qui justifie la vaccination des parents (cf. supra).

Remarque : Ces recommandations sont conformes aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé mais ne sont pas encore confirmées par l'Agence Européenne des médicaments.

H. Effets secondaires

La fréquence d'effets indésirables possibles listée ci-dessous est définie selon la convention suivante :

Très fréquent (affecte plus de 1 personne sur 10)

Fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 100)

Peu fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 1 000)

Rare (affecte 1 à 10 personnes sur 10 000)

Très rare (affecte moins de 1 personne sur 10 000)

Les effets indésirables survenus avec Pandemrix au cours des essais cliniques chez des adultes (y compris des sujets âgés) et des enfants de 3 à 9 ans, sont listés ci-dessous:

Très fréquent :

- Maux de tête
- Fatigue
- Douleur, rougeur, gonflement ou induration au site d'injection
- Fièvre
- Douleurs musculaires, douleurs articulaires

Fréquent :

- Chaleur, démangeaison ou bleu au site d'injection
- Sueurs, frissons, symptômes pseudo-grippaux
- Gonflement des ganglions du cou, des aisselles ou de l'aîne

Peu fréquent :

- Picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- Somnolence
- Sensations vertigineuses
- Diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, nausées
- Démangeaisons, éruption cutanée
- Malaise

- Insomnie

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination annuelle habituelle avec les vaccins grippaux saisonniers. Ces effets indésirables sont susceptibles de survenir avec Pandemrix.

Peu fréquent

- Réactions cutanées généralisées y compris urticaire

Rare :

- Réactions allergiques pouvant conduire à une baisse sévère de la pression artérielle qui, si elle n'est pas traitée, peut conduire à un choc. Les médecins sont informés de cette possibilité et disposent de traitements d'urgence pour de tels cas.
- Convulsions
- Douleurs sévères pulsatiles ou lancinantes sur le trajet d'un ou plusieurs nerfs
- Taux anormalement bas de plaquettes pouvant entraîner des saignements ou des bleus

Très rare :

- Vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins pouvant entraîner des éruptions cutanées, douleurs articulaires et problèmes au niveau du rein)
- Troubles neurologiques tels qu'encéphalomyélite (inflammation du système nerveux central), névrite (inflammation des nerfs) et un type de paralysie connue sous le nom de Syndrome de Guillain-Barré

Références

OMS juillet 2006Thiomersal et vaccins. Questions réponses

http://www.who.int/vaccine_safety/topics/thiomersal/questions/fr/print.html

WHO safety of squalene14july 2006

http://www.who.int/vaccine_safety/topics/adjuvants/squalene/Jun_2006/en/print.html

Summary of the information published on the MPA website (Oct 29, 2009) regarding adverse drug reaction reports in Sweden with Pandemrix –the influenza A (H1N1) vaccine

Paul Ehrlich-Institut – Agence du médicament de la République fédérale d'Allemagne - Pandemic vaccines in pregnancy - Safety aspects

http://www.pei.de/cln_180/nn_154580/DE/infos/fachkreise/impf-ach/schweineinfluenza/pand-impf/schweineinfluenza-impfstoffe-schwangerschaft.html?__nnn=true

The Lancet - Public Health- Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines

The Lancet Early Online Publication 31 October 2009

Elsevier Vaccine- MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: Integrated analysis from a large safety database M. Pellegrini, U. Nicolay, N. Groth, G. Della Cioppa

WHO - Experts advise WHO on pandemic vaccine policies and strategies – Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 14 (30/10/2009)

Drug safety 2009; 32(4): 309-323 0114-516/09/0004-0309/\$49.95/0

Review article - Vaccines and Guillain-Barré Syndrome

P. Haber, J. Sejvar, Y. Mikaeloff and F. DeStefano

Notice pandemrix