

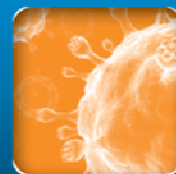
RAPPORT

de la session du vendredi 27 novembre 2009

« VACCINATION »

- Enjeux de production et de mise à disposition du vaccin
V. Delore
- Stratégie d'utilisation des vaccins pandémique et saisonnier :
 - Point de vue des autorités de santé
D. Camus
 - Point de vue éthique
M. Guerrier
 - Point de vue européen
C. Brown
- Méthodes pour mesurer l'efficacité vaccinale, projet 1-MOVE rassemblant 18 états
A. Moren

Rapporteurs : Alain Chippaux



Valentine DELORE a d'abord présenté **les enjeux de production et de mise à disposition du vaccin contre la grippe.**

Nous attendions, surtout depuis 2003, une pandémie très sévère et les résolutions de l'Assemblée mondiale de la Santé, en mai 2003 et 2005 montrent la prise de conscience de la situation à l'échelle internationale par la définition d'un programme d'action mondial. Une cinquantaine de pays dans le monde, dont la France, ont développé un plan de préparation à la pandémie. L'objectif était de mettre à la disposition de la population, le plus vite possible, le plus grand nombre possible de doses de vaccin, tout en maintenant l'excellence de la qualité car un vaccin pandémique reste un nouveau vaccin. Les challenges étaient de développer l'enregistrement le plus rapide possible pour un vaccin efficace et bien toléré pour des populations naïves vis-à-vis du virus pandémique et de définir la stratégie optimale : une dose vs deux doses, le choix de la formule (de 2 fois 90µg à < 1 mg), celui de la procédure à appliquer : vaccin atténué ou inactivé (virion entier, fragmenté ou sous-unitaire), le substrat de culture (œufs embryonnés ou cultures cellulaires,), l'utilisation ou non d'adjuvants et lesquels (sels d'Al, « huile en eau »).

La préparation à l'évènement d'une pandémie s'est révélée précieuse du fait de la collaboration entre les gouvernements et les Organisations internationales et les avancées majeures obtenues en termes de Recherche & Développement. Au printemps 2009, il y avait une dizaine de vaccins pré-pandémiques enregistrés.

Entre les deux catégories, vaccins saisonniers et vaccins pandémiques, il existe des liens inextricables : production dans les mêmes unités et selon des procédés de fabrication sensiblement les mêmes. Mais on a augmenté considérablement la quantité de doses mises à disposition : en 2003, la capacité de production était <5% des besoins à prévoir en cas de pandémie ; depuis, l'ensemble des producteurs ont largement investi pour subvenir aux besoins prévus face à une pandémie. On a également optimisé les délais de production : 3 à 4 semaines pour la mise à disposition de la souche de virus-vaccin, 4 mois pour la fabrication des vaccins nécessaires prêts à être administrés.

Il faut rappeler les pré-requis : souche virale identifiée et fournie aux producteurs ; décision de mise en production du vaccin par les autorités compétentes ; préparation de la souche de virus vaccinal afin qu'elle soit adaptée à la production. Rappelons aussi les principales dates : mars 2009, apparition des premiers cas aux Etats-Unis, 11 juin, déclaration de la pandémie ; juillet-août, début des essais cliniques ; 15 septembre, premiers enregistrements du vaccin aux Etats-Unis et 30 septembre en Europe ; 16 novembre, livraison de vaccin sans adjuvant. Le début des campagnes de vaccination en

Chine, en Australie, aux États-Unis, en France se situe entre le 21 septembre et le 20 octobre.

Par ailleurs, la pandémie de 2009 s'est présentée avec un scénario imprévu. Les plans prévoient le remplacement total des souches saisonnières par la souche pandémique, donc un basculement total des formules de vaccin et des capacités de production ; on pensait aussi que la pandémie serait sévère en termes de mortalité et de morbidité alors que sa sévérité s'est finalement révélée relativement modérée.

Le 26 mai, c'est la souche A/California/1/2009 (H1N1)_v que l'OMS a recommandé pour le vaccin pandémique et le 23 septembre, l'OMS a recommandé pour la campagne vaccinale dans l'hémisphère Sud une formule trivalente avec A(H1N1) pandémique + A(H3N2) + B qui continuent à circuler.

La production de vaccin saisonnier pour l'hémisphère Nord s'est donc poursuivie et en ce qui concerne le vaccin pandémique, les premiers résultats des essais cliniques ont confirmé de bons profils pour tous les vaccinés, avec une seule dose pour les sujets âgés de plus de 9 ans. Les essais cliniques ont confirmé l'efficacité des adjuvants et ont aussi montré que le virus fragmenté sans adjuvant est très immunogène avec une seule dose.

Près de six mois après la déclaration officielle de la pandémie, de nombreux vaccins ont été enregistrés, préparés selon plusieurs procédures réglementaires et au moins quatre d'entre eux sont utilisés en Europe et en Amérique du Nord.

A noter que les flacons multi doses sont beaucoup plus rapides et économiques que les seringues uni dose.

Les vaccins trivalents restent soumis aux contraintes réglementaires : 3 fois 15 µg.

Il reste à envisager plusieurs actions prioritaires :

- évaluer les schémas vaccinaux, la durée de la protection obtenue et la protection croisée contre les virus mutants ;
- surveiller à très large échelle l'efficacité et la tolérance des vaccins employés ;
- vérifier les aspects logistiques : conditionnement, stockage, distribution...
- régler les incertitudes concernant la prochaine campagne 2010 dans l'hémisphère Nord.

Pour ces priorités, tous les acteurs sont fortement mobilisés.

En conclusion, les producteurs sont au maximum de leurs capacités de fabrication, tant pour l'hémisphère Nord que pour le Sud ; ils agissent en fonction des recommandations de l'OMS mais c'est aux États que revient la décision concernant les vaccins à utiliser.

Alain MOREN a ensuite exposé **les difficultés rencontrées dans la surveillance de l'efficacité des vaccins contre les gripes saisonnière et pandémique.**

Plus encore que pour la grippe saisonnière, la réponse aux pandémies de grippe exige des mesures précoces, répétées et crédibles de l'efficacité du vaccin employé. La large liste de pré-requis rapportée dans la littérature souligne la difficulté de la mesure et de l'interprétation de cette efficacité car elle dépend de l'âge et des facteurs de risque mais aussi des schémas d'étude et des saisons.

Les critères de jugement de l'efficacité vaccinale (**EV**) varient beaucoup : ils comprennent la définition des cas, les décès causés par la grippe, les hospitalisations dues à celle-ci. La faible spécificité des signes cliniques entraîne une sous-estimation de l'EV. La confirmation du diagnostic au laboratoire est donc très utile ; il nécessite des prélèvements qui doivent suivre un échantillonnage aléatoire simple ou systématique.

La couverture vaccinale peut être évaluée selon deux types de prélèvement : ad hoc, à l'initiative du médecin (c'est le cas en Amérique du nord) ou bien par échantillonnage systématique, comme en Europe.

Pour la vérification du statut vaccinal des sujets qui ont reçu le vaccin saisonnier, nous disposons de sources multiples (registres de vaccination, dossiers médicaux, compagnies d'assurance des patients, etc.). C'est très différent pour le vaccin pandémique, car le type de vaccin intervient (en France, nous disposons de quatre vaccins différents, au Danemark, il n'y en a qu'un seul et, dans les autres pays, il y en a en général deux) ; le statut vaccinal varie avec le temps ; en France, le médecin généraliste n'intervient pas dans l'application de la vaccination.

On doit aussi tenir compte des facteurs de confusion, soit négatifs (les individus plus fragiles sont plus souvent vaccinés que les autres, surtout en institution), soit positifs (décès plus rapide des sujets à haut risque non vaccinés, acceptation plus facile des vaccins par les personnes en bonne santé).

La différence entre l'EV brute et l'EV ajustée est très variable selon les études et peut atteindre 20 %.

Les épidémiologistes de terrain disposent d'au moins trois types de méthodes pour mesurer l'EV :

- Les *études cas-témoins*, les plus utilisées en Europe, sont principalement basées sur les réseaux de généralistes sentinelles ; on peut les réaliser chez les personnes

hospitalisées. Une étude récente a comparé le statut vaccinal des sujets confirmés au laboratoire comme atteints de grippe à des sujets trouvés négatifs.

- La plupart des *études de cohorte* sont basées sur de grandes bases de données ; la puissance de l'étude est forte. L'EV varie selon les catégories de vaccinés tels qu'affections respiratoires ou hospitalisations toutes causes confondues.
- Les méthodes administratives impliquent la comparaison du statut vaccinal des cas de grippe (de préférence confirmés au laboratoire et choisis parmi les malades suivis par les généralistes) à la couverture vaccinale obtenue par des enquêtes ou de source administrative.

Les études cas-témoins multicentriques adhérant à des protocoles standardisés sont plus longues mais plus robustes.

Puis a été envisagée la **stratégie d'utilisation des vaccins pandémique et saisonnier.**

En premier lieu, **Daniel CAMUS** nous a fait part de sa connaissance du **point de vue des autorités nationales de santé.**

Le virus grippal est un virus à ARN qui mute au hasard et assez souvent (les mauvaises copies sont toujours enregistrées !) avec des conséquences cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques, du fait qu'il peut engendrer des résistances aux antiviraux.

Le processus pandémique, totalement imprévisible et absence d'immunité dans la population, est très différent du processus épidémique saisonnier ; celui-ci est parfaitement prévisible à quelques semaines près et la population est, au moins en partie, immunisée. Il en découle que la stratégie à leur opposer est très différente : dans l'épidémie saisonnière, on veut protéger le plus faible ; sujets âgés et malades ALD ; En cas de pandémie, il faut d'abord interrompre la circulation du virus, sans bien sûr renoncer à protéger les plus fragiles.

La mise en place de la prophylaxie est également différente : pour les épidémies, l'action est planifiée chaque année, de février à septembre ; quant aux pandémies, il faut être très réactif, connaître les critères épidémiologiques, les critères de gravité, la disponibilité des produits, tenir compte des recommandations des experts qui sont très pointus ; mais ceux-ci ont le souci d'être exacts et précis ; on pense alors qu'ils redoutent un effet indésirable attendu alors qu'il ne s'agit que d'une potentialité très peu probable.

De même, la communication est différente : en septembre-octobre, nous avons utilisé des connaissances factuelles basées sur l'observation des années précédant la pandémie ; d'où

un climat émotionnel prêt à s'emparer de tout évènement fortuit tel un malade souffrant d'un syndrome évoquant un Guillain-Barré sans aucun rapport avec la grippe et son vaccin.

Ce qui doit nous intéresser, c'est ce que l'OMS va recommander en février prochain : si c'est le virus pandémique, y a-t-il intérêt à vacciner ? Doit-on prendre en compte les mutations cliniques et thérapeutiques significatives signalées, notamment par les Norvégiens ? D'ailleurs, s'agit-il d'un simple marqueur ou d'un élément déterminant ? Faut-il utiliser les adjuvants ?

Autres éléments à considérer : qui vacciner ? Tout le monde ou seulement les plus fragiles ?

Il faut aussi tenir compte de la gestion industrielle : que faire des vaccins monovalents inemployés ? Peut-on associer monovalent et bivalent ? Au minimum, l'AFSAPS demanderait à juste titre des essais cliniques. Pourra-t-on garder le « vaccin mock-up » ou devra-t-on reprendre la réglementation concernant le vaccin saisonnier ?

Depuis avril, les experts ne travaillent plus sur des données théoriques mais sur l'anticipation de la pandémie annoncée et, la situation évoluant, il en a été de même pour les décisions ; par exemple les antiviraux ont connu une restriction puis la stratégie d'utilisation s'est élargie. Quant aux médecins généralistes, ils peuvent bien sûr travailler dans les centres de santé de vaccination ; le retour de l'information des centres vers les généralistes est certes indispensable, mais pourra-t-elle se faire ?

Marc GUERRIER a ensuite présenté les enjeux éthiques de la vaccination.

Les niveaux de l'analyse du rapport bénéfices/risques sont complexes. La nature des bénéfices envisagés en santé publique n'ont rien de consensuel.

On peut définir deux exemples de configuration, deux familles de questions :

Un taux de morbidité élevé avec un risque vaccinal faible et un vaccin rare

Un taux de morbidité modéré avec un risque vaccinal fort et un vaccin disponible.

L'accès au vaccin pose un problème général de distribution des ressources rares.

Au niveau du marché, on distingue deux échelles, au niveau global (ou mondial) et au niveau local, celui des États ; les mécanismes par lesquels les États deviennent dépositaires (ou non) des vaccins méritent un examen attentif. Et il faut aussi décider de ce que l'on fera des vaccins restant disponibles en fin de campagne, dans la mesure où l'on considère qu'un vaccin peut sauver des vies.

En ce qui concerne l'administration des vaccins à la population, pour certains décideurs, le grand nombre dans une catégorie de la population est prioritaire ; pour d'autres, les jeunes doivent passer en premier. Quelques uns considèrent qu'il n'y a aucune priorité et, qu'à la limite, on pourrait tirer au sort l'ordre de distribution.

La considération utilitariste est la plus habituelle : on doit rechercher le plus grand nombre d'années de vie sauvées par an. Cette considération peut entrer en conflit avec la prise en compte de la vulnérabilité habituelle.

Ne pas oublier que l'on peut identifier les groupes prioritaires sur des critères autres que sanitaires et que les recommandations des experts ont toujours un caractère évolutif.

La comparaison des groupes prioritaires présentés par l'OMS et différents pays signifie que l'objectif poursuivi n'est pas identique dans les différents pays considérés.

Le « devoir de vaccination » s'inscrit dans la problématique générale des vaccinations obligatoires, recommandées ou facultatives. Le terrain n'est pas neutre ; il se rapporte à la vaccination en général, la relation avec les responsables de la santé publique, le vaccin pris comme symbole (de la prévention).

La vaccination obligatoire (VO) des professionnels de santé a fait l'objet d'une réflexion : le devoir déontologique de ne pas nuire peut conduire à la VO des professionnels de santé. Mais l'obligation n'est pas physique, elle est un effet de l'autorité ou un « chantage moral ». Elle doit laisser aux objecteurs de conscience, qui refusent la VO, le pouvoir de s'exprimer et d'être écoutés, sinon entendus. Et il n'est pas possible de juger si les raisons données sont ou non légitimes.

Pour conclure, M. GUERRIER présente un échange entre un représentant associatif et un responsable de programme de vaccination sur un point particulier : de quel droit peut-on décider de réduire les visites faites aux personnes qui ne peuvent se déplacer pour recevoir la vaccination ?

Dernière réflexion : comment concilier les arguments scientifiques dans un contexte purement émotionnel ? Un participant objecte qu'il y a des arguments purement rationnels et philosophiques ; le côté émotionnel n'est pas tout !

La dernière intervenante est **Caroline BROWN** qui expose la situation pandémique et l'utilisation du vaccin dans la région européenne (au sens plus large que l'Union européenne).

Chaque semaine, un Bulletin régional est publié, en anglais et en russe. Une carte présente la situation dans les 53 pays membres, dont 46 fournissent des données. Sur 16 pays, cinq semblent avoir atteint le pic, surtout à l'ouest de l'Europe ; l'activité du virus A(H1N1) est encore très forte à l'est. Le virus pandémique domine le sous-type A à 95%. Une mutation dénommée D222G a été signalée. Plusieurs pays ont déjà subi plusieurs vagues. En Ukraine, la pandémie s'est manifestée le 18 octobre par des troubles respiratoires graves chez un adulte en bonne santé et une mission de l'OMS est venue sur place en novembre pendant trois semaines à la demande du gouvernement.

Pour l'hémisphère Sud et la prochaine saison épidémique 2010, l'OMS a recommandé la formule trivalente :

A/Perth/16/2009 (H3N2) like, A/Calif/7/2009 (H1N1) v like, B/Brisbane/60/2008 like.

Pour la prochaine campagne 2010/2011 dans l'hémisphère Nord, les trois options - vaccin trivalent, bivalent et monovalent - restent ouvertes.

La carte du site de production du vaccin pandémique dans le monde indique les pays éligibles pour des dons pouvant atteindre un total de 200 millions de doses de vaccin moyennant certaines conditions clairement définies ; ils sont situés principalement en Afrique et en Asie. Actuellement, 178 millions de doses ont été promises par 13 gouvernements et 5 laboratoires producteurs.

La sécurité du vaccin a suscité dans l'opinion publique la crainte qu'il ne provoque des syndromes de Guillain-Barré, comme cela avait été le cas en 1976 aux États-Unis. En fait, on n'a actuellement observé qu'un cas pour un million de vaccinations, ce qui reste de l'ordre de la simple coïncidence. En ce qui concerne les adjuvants, les craintes causées par des rumeurs sont également non fondées, de même que les risques supposés pour certains groupes, comme les femmes enceintes. L'expérience désormais acquise permet d'être rassuré sur la sécurité d'une campagne de vaccination à grande échelle avec les vaccins proposés.