

Kantone schwierig und aufwendig war die Impfstofflogistik, insbesondere dass Pandemrix® in 500er Packungen ausgeliefert und für die Belieferung der Praxen umgepackt werden musste (Zeitaufwand proportional zur Bevölkerungszahl).

Ausblick

Aus den Erfahrungen der H1N1-Pandemie 2009 können auf allen Ebenen und von allen beteiligten Partnern verschiedene Lehren im Hinblick auf den Umgang mit künftigen Pandemien gezogen werden. Dabei darf es nicht um gegenseitige Schuldzuweisungen gehen, sondern darum die guten und schlechten Erfahrungen zu analysieren. Während die Sachverhalte bei laufender Pandemie bisweilen unvollständig oder auf falschen Datengrundlagen basierend dargestellt wurden, besteht jetzt Zeit für faktenbasierte

und seriöse Analysen und die daraus abgeleitete Formulierung von Verbesserungsmaßnahmen. Das BAG hat am 28. Januar 2010 in einem Debriefing mit den Kantonsärztinnen und -ärzten sowie weiteren Partnern den Rahmen für eine Analyse und Evaluation der Pandemiebewältigung geboten. Im Kanton Bern ist eine entsprechende Veranstaltung mit den kantonalen Partnern im April 2010 geplant.

Im BAG-Bulletin vom 8. März 2010 werden Überlegungen zur «Strategie nach der Pandemiewelle 2009 und Ausblick auf 2010» angestellt und Aufgaben formuliert, die von allen Partnern gemeinsam anzugehen sind [4]. Der letzte Satz der Publikation fasst zusammen, was auch wir oft vertreten haben: «... geht es darum, sich in der Kunst zu üben, genug, aber nicht zu viel zu tun.»

Abschliessend darf und muss auch festgehalten werden, dass rund um die Bewältigung der glücklicherweise nicht sehr gefährlichen, aber trotzdem komplexen und herausfordernden H1N1-Pandemie 2009 auch sehr Vieles gut funktioniert hat.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Hans Gerber
Brunnhaldenstrasse 32
CH-3510 Konolfingen
huegerber@bluewin.ch

Eine Langversion dieses Beitrags finden Sie online unter www.pipette.emh.ch, Ausgabe 2/2010.

Literatur

- 1 www.bag.admin.ch/influenza
- 2 www.pandemieplan.ch
- 3 www.be.ch/pandemie
- 4 Grippe H1N1: Strategie nach der Pandemiewelle 2009 und Ausblick auf 2010. BAG Bulletin. 2010;10:332–5.

Virginie Masserey Spicher

Vaccination contre la grippe pandémique (H1N1) 2009

La grippe pandémique, qui a commencé à circuler en février/mars 2009, se propage actuellement encore dans le monde. On avait anticipé que ce virus provoquerait une vague de grippe plus sérieuse qu'à l'accoutumée. La symptomatologie de la grippe A (H1N1) 2009 est, dans l'ensemble, la même que celle d'une grippe saisonnière courante, si ce n'est qu'elle affecte rarement les personnes de 65 ans ou plus. Les complications s'observent principalement en présence d'une maladie chronique, chez les femmes enceintes et chez les enfants en bas âge – surtout les nourrissons.

Le vaccin traditionnel contre la grippe saisonnière ne protège pas contre le virus A (H1N1) 2009. Des vaccins ciblant spécifiquement ce virus ont été développés, selon les mêmes procédés que ceux employés pour les vaccins contre les virus saisonniers.

Conséquences de la pandémie de grippe 2009

En août 2009, on a estimé que si la pandémie de grippe A (H1N1) 2009 devait toucher la Suisse dans les mêmes proportions que l'hémisphère Sud pendant l'hiver austral, il faudrait s'attendre à un taux d'infection de 15 à 35%, correspondant à 300 000–500 000 consultations médicales, 400–2000 hospitalisations, dont 15 à 20% nécessitant un traitement aux soins intensifs pour une durée moyenne de 14 jours, et aussi des décès. En chiffres absolus, les cas graves seraient éventuellement moins nombreux que lors d'une vague de grippe saisonnière de forte intensité. Toutefois, contrairement à la grippe saisonnière, la majorité des hospitalisations et des décès (80%) devraient concerner des enfants, des adolescents et des adultes de moins de 65 ans, surtout ceux d'entre

eux présentant des facteurs de risque. Une estimation grossière indique que la présence d'une pathologie chronique augmente d'un facteur supérieur à dix le risque d'hospitalisation lié à la grippe pandémique. Le risque d'hospitalisation chez les femmes enceintes (surtout dans la deuxième moitié de la grossesse) est multiplié par 4 ou 5, par rapport aux femmes non enceintes [1].

Vaccins

Les vaccins commandés pour la Suisse sont adjuvants. Des études d'immunogénicité et de sécurité concernant ces vaccins sont devenues disponibles à partir du quatrième trimestre 2009. Les trois vaccins contiennent du squalène comme principal composant de leur adjuvant, une molécule organique qu'on trouve dans plusieurs végétaux et qui est également produite par les

animaux et l'homme. Un aspect important est que les adjuvants renforcent la réponse immunitaire spécifique, permettant de réduire la quantité d'antigène par dose et peuvent également conférer une protection contre des virus de la grippe apparentés.

Des études ont prouvé la sécurité de préparations comparables, contenant les mêmes adjuvants, chez les enfants dès l'âge de six mois et les adultes. Le vaccin contre la grippe A (H1N1) 2009 contient un nouvel antigène, mais l'expérience montre que les modifications effectuées chaque année sur les composantes antigéniques du vaccin saisonnier ne modifient pas fondamentalement leur sécurité d'emploi.

Pour ces vaccins, aucune étude concernant les femmes enceintes n'est disponible. Il existe cependant une expérience considérable avec les vaccins saisonniers sans adjuvant.

On est parti du principe que la plupart des personnes étant naïves pour le nouveau virus, une vaccination avec deux doses serait nécessaire. C'est pourquoi 13 millions de doses ont été commandées, de manière à pouvoir couvrir 80% de la population. Les données des premières études sur la vaccination contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 ont cependant indiqué qu'une seule dose peut conférer une protection suffisante [2, 3].

Vaccin de GlaxoSmithKline (Pandemrix®)

Il s'agit d'un vaccin de type fractionné contenant 3,75 µg par dose d'hémagglutinine, ainsi que de la neuraminidase de la souche A (H1N1) California/7/2009. Celle-ci est cultivée sur œufs de poules embryonnés. L'adjuvant AS03 est une émulsion huile/eau composée de squalène, de DL- α -tocophérol et de polysorbate 80 (Tween 80). Ce vaccin contient du thiomersal comme agent conservateur, en très faible concentration (5 µg/dose).

L'expérience avec des vaccins similaires concerne le vaccin prépandémique H5N1, déjà administré en deux doses à quelque 10 000 personnes, et d'autres vaccins contenant l'adjuvant AS03 administrés à environ 45 000 personnes. Depuis 2008, le vaccin prépandémique bénéficie en Suisse et

dans l'Union Européenne (UE) d'une autorisation «mock-up»¹ pour les adultes [4].

Des études de dosage de l'antigène pour le vaccin H5N1/AS03 ont montré que la réponse immune après deux doses est élevée, alors qu'elle est insuffisante après une dose. Le taux de séroprotection a été de 26% après la première dose et de 84% après la deuxième dose [5]. En comparaison, les taux de séroconversion respectifs ont été de 0% et 4% en l'absence d'adjuvant. Par ailleurs, le taux d'anticorps neutralisant différentes souches hétérologues a quadruplé chez 75% à 85% des personnes ayant reçu deux doses de vaccin adjuvanté; en revanche, cette immunité croisée ne s'est pas manifestée chez les personnes ayant reçu le vaccin non adjuvanté [5, 6]. Enfin, dans une étude portant sur 138 enfants, le taux de séroconversion après la deuxième dose a été de 97% chez les 3-5 ans et de 100% chez les 6-9 ans.

La sécurité du vaccin adjuvanté anti-H5N1 a entre autres été examinée dans une étude multicentrique et randomisée de phase III: 3802 personnes y ont reçu ce vaccin et ont été comparées à 1269 contrôles recevant un vaccin saisonnier non adjuvanté (Fluarix®) [7, 8]. Les effets indésirables ont été significativement plus fréquents dans le groupe H5N1/AS03, mais pas plus sévères que dans le groupe contrôle. Les douleurs au point d'injection ont été l'effet indésirable le plus fréquent; les symptômes généraux ont été, par ordre décroissant: fatigue, myalgies, céphalées, arthralgies, sudation, frissons et fièvre. Aucun effet indésirable grave attribuable au vaccin n'a été relevé après six mois de suivi.

Vaccins de Novartis (Celtura® et Focetria®)

Le vaccin sous-unité Celtura®, produit sur des cellules rénales de chien, contient 3,75 µg par dose d'hémagglutinine de la souche A (H1N1) California/7/2009, ainsi que de la neuraminidase. L'adjuvant MF59 est une émulsion huile/eau composée de squalène, de trioléate de sorbitol et de polysorbate 80 (Tween 80). Le vaccin sous-unité Focetria® contient le même

adjuvant, mais l'antigène est produit sur œufs de poule embryonnés, et est dosé à 7,5 µg d'hémagglutinine par dose. Ces vaccins ne contiennent pas de thiomersal.

La production de ces vaccins est similaire à celle de deux vaccins saisonniers déjà autorisés en Suisse:

- Flud® produit sur œufs de poule embryonnés et contenant l'adjuvant MF59, destiné aux personnes de plus de 65 ans; près de 46 millions de doses ont déjà été utilisées dans le monde.

- Optaflu®, produit sur cellules rénales de chien sans adjuvant et destiné à des personnes de plus de 18 ans.

L'immunogénicité d'Optaflu® est du même ordre de grandeur que celle des vaccins saisonniers produits sur des œufs embryonnés [9]. Le Flud® génère chez les sujets de plus de 65 ans une réponse immunitaire supérieure à celle des vaccins non adjuvantés [10]. Il en va de même pour la réponse immunitaire à l'égard de virus hétérologues [10, 11]. Un vaccin H5N1 adjuvanté au MF59 a démontré chez des adultes un taux de séroprotection de 72-76% après la deuxième dose indépendamment de l'âge et du dosage de l'antigène (7,5 ou 15,0 µg) [12]. Un rappel effectué chez des personnes vaccinées six ans auparavant par H5N3/MF59 développait une réponse immunitaire plus rapide et plus puissante que chez celles ayant reçu ce vaccin sans adjuvant [13]. Chez les enfants de 6-35 mois comme chez les adultes, le titre d'anticorps contre les souches grippales homologues et hétérologues a été significativement plus élevé après Flud® (adjuvanté) qu'après un vaccin dépourvu d'adjuvant [14].

Hormis les douleurs au point d'injection, plus fréquentes avec Optaflu®, aucune différence marquante n'est ressortie en termes d'effets indésirables locaux et systémiques en comparaison avec un vaccin produit sur œufs. La sécurité d'emploi de Flud® s'appuie sur plus de 30 études de

¹ Examen et approbation, mais sans autorisation de mise sur le marché d'un vaccin pandémique virtuel (vaccin «mock-up») dans la phase intermédiaire pour un virus à potentiel pandémique pour lequel la population à vacciner est immunologiquement naïve.

phase I à IV [15]. Les douleurs au point d'injection ont été significativement plus nombreuses après Fluad® qu'après vaccin sans adjuvant, ainsi que, dans une moindre mesure, les myalgies et les frissons [14]. Dans une étude menée sur 269 enfants de 6–35 mois, les effets indésirables locaux et systémiques n'ont pas été significativement plus fréquents chez ceux ayant reçu Fluad® que chez les enfants du groupe contrôle [16].

Recommandations de vaccination

Le but des recommandations de vaccination est de prévenir les complications chez les personnes particulièrement à risque d'en développer, et de réduire la morbidité et la mortalité. Sur la base des données disponibles, la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) ont estimé que les conditions d'une vaccination généralisée de toute la population (vaccination de masse) n'étaient pas réunies.

Vaccination recommandée pour les groupes à risque

La vaccination était prioritaire pour les personnes à risque accru de complications et/ou susceptibles de transmettre le virus à des personnes à risque accru de complications:

1. les professionnels de santé (en contact avec des patients) et les professionnels en charge de nourrissons de moins de 6 mois;
2. les femmes enceintes (de préférence dès le deuxième trimestre) et les femmes après l'accouchement;
3. les personnes âgées de 6 mois à 64 ans avec maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (notamment asthme, malformations cardiaques congénitales, insuffisance cardiaque, mucoviscidose), troubles métaboliques ayant des répercussions sur le cœur, les poumons ou les reins (diabète, etc.), insuffisance rénale, hémoglobinopathie ou immunosuppression;

4. les prématurés âgés de moins de 24 mois pendant la saison grippale (dès l'âge de 6 mois);
5. les contacts proches (vivant sous le même toit) des personnes citées aux points 2, 3 et 4, ainsi que ceux des nourrissons de moins de 6 mois;
6. les personnes de 65 ans ou plus avec une maladie chronique (voir point 3). Ces personnes bénéficient d'une certaine immunité contre la grippe A (H1N1) 2009.

Vaccination recommandée complémentaire

La grippe pandémique (H1N1) 2009 pouvant entraîner, bien que rarement, des complications graves aussi chez des personnes en bonne santé, la CFV et l'OFSP ont recommandé, dès que suffisamment de vaccins seraient disponibles, la vaccination de toute personne souhaitant se protéger et protéger son entourage de cette grippe pandémique.

Schéma vaccinal

Les données des études avec les vaccins A (H1N1) 2009 indiquent que, selon l'âge et le vaccin, une dose unique de vaccin est suffisante [2, 3]. Si deux doses sont nécessaires (par ex. chez les patients immunosupprimés), elles sont généralement données à trois semaines d'intervalle (d'autres instructions sont détaillées dans les recommandations de l'OFSP, publiées sur Internet).

Limitations et précautions d'utilisation

Les vaccins ne doivent pas être administrés avant l'âge de 6 mois. Ils sont contre-indiqués en cas de réaction allergique grave à la première dose, à un précédent vaccin grippal ou à un composant du vaccin. Le Pandemrix® et le Focetria® contiennent des traces de protéines d'œuf de poule. En cas de maladie aiguë sévère, il est recommandé de différer la vaccination. Il est préférable d'éviter d'administrer le vaccin contre la grippe A (H1N1) 2009 pendant le premier trimestre de grossesse, afin d'éviter l'éventualité qu'un avortement spontané – fréquent en début de grossesse – se produise simultanément. De plus, les indications figurant dans les notices d'information sur les produits sont à prendre en considération le cas échéant.

Mise en œuvre de la vaccination et prise en charge des coûts

L'autorisation de Swissmedic a été délivrée fin octobre 2009 pour le Pandemrix® (dès 18 ans) et le Focetria®, mi-novembre pour le Celtura®, en décembre pour le Pandemrix® dès 6 mois. Les vaccins ont été livrés en Suisse de manière échelonnée à partir du 23 octobre, dans les stocks fédéraux (pharmacie de l'armée et grossiste).

L'organisation des vaccinations incombait aux cantons: logistique de distribution dans le canton, vaccination dans les hôpitaux, des centres de vaccination et/ou les cabinets médicaux; elle a pu débiter avant la mi-novembre dans tous les cantons pour les groupes à risque, et dans la deuxième moitié de novembre pour toute autre personne qui le souhaitait. Le Focetria® étant disponible en quantités très limitées était réservé aux femmes enceintes et aux enfants appartenant aux groupes à risque.

Le vaccin est offert par la Confédération, la logistique est prise en charge par les cantons; la vaccination, effectuée conformément aux présentes recommandations est remboursée par l'assurance obligatoire des soins, par l'intermédiaire des cantons (facturation groupée). Aucune quote-part ni franchise n'est prélevée.

Déclaration des effets indésirables

Pour surveiller efficacement et en permanence la sécurité des nouveaux vaccins contre la grippe A (H1N1) 2009, Swissmedic a développé un système basé sur Internet pour déclarer les effets indésirables suspectés des vaccins contre la grippe A (H1N1) 2009 (système PaniFlow), permettant une analyse en temps réel.

Conclusions

On estime que 14 à 20% de la population s'est fait vacciner. Les données internationales et nationales ont confirmé le bon profil de sécurité des vaccins pandémiques (H1N1) 2009 utilisés en Suisse, comparable à celui des vaccins contre la grippe saisonnière. Des données sur l'efficacité clinique et la durée de protection sont attendues au cours des prochains mois.

Correspondance:

Dr Virginie Masserey Spicher
Cheffe de section Programmes de vaccination et mesures de contrôle
Office fédéral de la santé publique (OFSP)
Division Maladies transmissibles
CH-3003 Berne
virginie.masserey@bag.admin.ch

Références

- Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009;374:451–8.
- Clark TW, Pareek M, Hoshler K, et al. Trial of influenza A (H1N1) 2009 monovalent MF59-adjuvanted vaccine – preliminary report. *N Engl J Med*. 2009;361 (10.1056/NEJMoa0907650).
- Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, et al. Response after one dose of a monovalent influenza A (H1N1) 2009 vaccine – preliminary report. *N Engl J Med*. 2009;361 (10.1056/NEJMoa0907413).
- European Medicines Agency (EMA). Pandemrix, European Public Assessment Report (EPAR), scientific discussion: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pandemrix/pandemrix.htm>.
- Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, et al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:580–9.
- Leroux-Roels I, Bernhard R, Gérard P, Dramé M, Hanon E, et al. Broad clade 2 cross-reactive immunity induced by an adjuvanted clade 1 rH5N1 pandemic influenza vaccine. *PLoS ONE*. 2008;3: e1665. doi:10.1371/journal.pone.0001665.
- Rümke HC, Bayas JM, de Juanes J-R, et al. Safety and reactogenicity profile of an adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine in adults within a phase III safety trial. *Vaccine*. 2008;26:2378–88.
- Ballester A, Garcés-Sánchez M, Planelles Cantarino MV, et al. Pediatric safety evaluation of an AS-adjuvanted H5N1 prepandemic candidate vaccine in children aged 3–9 years. Abstract, 13th ICID, Kuala Lumpur, Malaysia, June 19–22, 2008.
- Reisinger KS, Block SL, Izu A, Groth N, Holmes SJ. Subunit influenza vaccines produced from cell culture or in embryonated chicken eggs: comparison of safety, reactogenicity, and immunogenicity. *J Inf Dis*. 2009;200:849–57.
- Minutello M, Senatore F, Cecchinelli G, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza virus vaccine combined with MF59 adjuvant emulsion in elderly subjects, immunized for three consecutive influenza seasons. *Vaccine*. 1999;17:99–104.
- Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P, et al. Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A (H3N2) drifted influenza viruses. *Vaccine*. 2008;26:1525–9.
- Banzhoff A, Gasparini R, Laghi-Pasini F, et al. MF59-adjuvanted H5N1 vaccine induces immunologic memory and heterotypic antibody responses in non-elderly and elderly adults. *PLoS ONE*. 2009;4:e4384(1–10).
- Galli G, Hancock K, Hoshler K, et al. Fast rise of broadly cross-reactive antibodies after boosting long-lived human memory B cells primed by an MF59 adjuvanted prepandemic vaccine. *PNAS*. 2009;106:7962–7.
- Frey S, Poland G, Percell S, Podda A. Comparison of the safety, tolerability, and immunogenicity of an MF59-adjuvanted influenza vaccine and a non-adjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults. *Vaccine*. 2003;21:4234–7.
- Schultze V, D'Agosto V, Wack A, Novicki D, Zorn J, et al. Safety of MF59™ adjuvant. *Vaccine*. 2008;26:3209–22.
- Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A, et al. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. *Pediatr Inf Dis J*. 2009;28:563–71.