

AVIS

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

• La menace pandémique

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

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

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

À ce jour, la transmission interhumaine est limitée à de très courtes chaînes épidémiologiques en « cul de sac », le virus n'étant pas correctement adapté à l'homme pour permettre efficacement une telle transmission ; le facteur de risque majeur de contracter la maladie est essentiellement lié à l'exposition aux oiseaux, vivants ou morts, dans des zones infectées par le virus.

Au total :

- Aujourd'hui, la probabilité de survenue d'une pandémie est élevée sans qu'il soit possible d'en prédire la date de survenue et son intensité ;
- De même, il est impossible de préciser le sous-type viral qui la déclenchera ;
- La persistance de la circulation du virus A(H5N1) fait craindre l'émergence d'un virus grippal pandémique qui en serait issu ;

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

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

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

- Il ne peut être exclu que la pandémie puisse être provoquée par un autre virus influenza (H2, H7 ou H9 par exemple).

- **Impact d'une pandémie grippale et moyens de réponse possible**

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

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

- Des moyens d'action de type individuel (respect des règles d'hygiène ou port d'équipements de protection par exemple) ou des démarches de type collectif (restriction des regroupements par exemple) [1, 2] ;
- L'utilisation de produits de santé, notamment les antiviraux et la vaccination.

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

Il est à noter que :

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

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

Les vaccins disponibles chez l'homme, en prévention de la grippe saisonnière, sont, en Europe, des vaccins inactivés à virus fragmentés ou à antigènes de surface. Leur composition est actualisée à chaque saison en raison de l'évolution antigénique des virus grippaux.

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

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

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

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

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

Plusieurs modèles mathématiques ont estimé l'impact des mesures de lutte contre une pandémie, notamment celui de la vaccination [3-8]. Ils concluent à la synergie de la combinaison de plusieurs stratégies dès que le virus dépasse un certain seuil de transmissibilité (R_0 autour de 1.8). Un élément important conditionnant l'impact de ces mesures est la mise en place rapide de chacune des stratégies.

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

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

- **Les vaccins prépandémiques**

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

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

Par définition, un vaccin dit « prépandémique » est préparé à partir d'une souche antigéniquement différente du virus pandémique. Il doit de ce fait pouvoir entraîner une réponse immunitaire croisée vis-à-vis de souches de clades différents.

Pour relever ce défi, plusieurs laboratoires ont développé des vaccins comportant des adjuvants à base d'émulsion qui contribuent non seulement à majorer la réponse immune, mais également à élargir l'éventail des souches couvertes. Ceci permet de s'affranchir dans une certaine mesure de la contrainte d'une stricte adéquation entre l'antigène vaccinal et le virus circulant. Dans cette approche, les avancées récentes dans la connaissance de la réponse immunitaire humorale et cellulaire (en termes de nature, de durée et d'intensité) ont permis l'enregistrement d'un premier vaccin prépandémique (PREPANDRIX® du laboratoire GSK).

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

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

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

- Un niveau élevé d'anticorps post-vaccinaux ;
- Une réactivité croisée des anticorps chez les sujets immunisés entre une souche vaccinale dérivée d'un virus de clade 1 et des virus/antigènes de clade 2 ;

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

- La fréquence élevée d'induction de cellules mémoire ;
- Une persistance des anticorps pendant au moins six mois.

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

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

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

- **Les professionnels et populations les plus exposés au risque**

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

Les professionnels de la filière avicole

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

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

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

Par ailleurs, il ne semble pas exister de données en France sur la prévalence de sérologie positive au virus Influenza aviaire chez les professionnels de la filière avicole [14].

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

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

Les professionnels de santé

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

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

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

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique

- **ne recommande pas**, dans la situation épidémiologique actuelle, l'utilisation d'un vaccin prépandémique pour les groupes suivants :
 - en population générale sur le territoire français⁸ ;
 - les personnes se rendant en voyage d'agrément dans les pays touchés par l'influenza aviaire A(H5N1).
- **recommande, dès maintenant**, l'utilisation d'un vaccin prépandémique pour les groupes suivants :
 - *Exposition sur le territoire français*
 - Les personnels des laboratoires ayant l'autorisation de l'Afssaps de manipuler les virus A (H5N1) ;
 - En cas de foyers d'influenza aviaire non maîtrisés sur le territoire national, les professionnels de la filière avicole et, dans le cadre de l'AMM, les membres de leur famille résidant sur l'exploitation. Les modalités de mise en œuvre de la vaccination seront adaptées en fonction de la situation géographique et de l'extension de ces foyers.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande que l'accès à ces vaccins soit limité sur le territoire français aux centres de vaccinations internationales.

- *Exposition hors territoire français*

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

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

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

⁹ Cette liste, mise à jour régulièrement par l'Institut de veille sanitaire, est disponible sur le site Internet : http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_dossier/definition_cas_100608.pdf

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

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

Par ailleurs, dans la perspective de la mise à disposition de nouveaux vaccins, il convient que le Comité de lutte contre la grippe puisse disposer d'un outil d'évaluation (grille d'analyse) permettant aisément d'apprécier l'équivalence entre ces futurs vaccins et la vaccin actuel.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des autorisations de mise sur le marché.

Références

1. Plan national de prévention et de lutte « Pandémie grippale » n° 40/SGDN/PSE/PPS du 9 janvier 2007. <http://www.grippeaviaire.gouv.fr> et <http://www.sante.gouv.fr/index.html>
2. Bell DM; World Health Organization Writing Group. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerg Infect Dis.* 2006 Jan; 12(1):88-94.
3. Germann TC et al. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proc Natl Acad Sci* 2006 Apr 11;103(15):5935-10.
4. Ferguson NM et al. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006 Apr 26;442(7101):448-52.
5. Carrat F, Luong J, Lao H, Salle A, Lajaunie C, Wackernagel H. A 'small-world-like' model for comparing interventions aimed at preventing and controlling influenza pandemics. *BMC Med* 2006;4:26.
6. Ciofi degli Atti ML, Merler S, Rizzo C, Ajelli M, Massari M, Manfredi P, et al. Mitigation measures for pandemic influenza in Italy: an individual based model considering different scenarios. *PLoS ONE* 2008;3(3):e1790.
7. Rizzo C, Lunelli A, Pugliese A, Bella A, Manfredi P, Tomba GS, et al. Scenarios of diffusion and control of an influenza pandemic in Italy. *Epidemiol Infect* 2008 Feb 14;1-8.
8. Kerneis S, Grais RF, Boelle PY, Flahault A, Vergu E. Does the effectiveness of control measures depend on the influenza pandemic profile? *PLoS ONE* 2008; 3(1):e1478.
9. Fouchier RA., Schneeberger, PM., Rozendaal FW, Broekmen JM., Kemink SA., Munster V., 2004. Avian influenza virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc. Natl.Acad. Sci. USA.* 101, 1356-1361.
10. Puzelli S., Di Trani L., Fabiani C., Campitelli L., De Marco MA., Capua I., Aguilera JF., Zambon M., Donatelli I. 2005. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *J. Infect. Dis.* 192 (8), 1318-1322.
11. **Bosman A, Meijer A, Koopmans M. Final analysis of Netherlands avian influenza outbreaks reveals much higher levels of transmission to humans than previously thought. Euro Surveill. 2005 Jan 6; 10(1):E050106.2.**
12. Buxton Bridges C., Katz JM., Seto WH., Chan PK., Tsang D., et al, 2000. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis.* 181 (1), 344-348.
13. Wang M., Di B., Zhou DH., Zheng BJ., J H., Lin YP., et al, 2006. Food markets with live birds as source of avian influenza. *Emerg. Infect. Dis.* 12 (11), 1773-1775.
14. Rapport de l'Afsset « Virus influenza aviaires hautement pathogènes - Eaux », janvier 2007. http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/797583331205000124883232900075/grippe_aviaire.pdf

Annexe 1

**Tableau 1 : phases de l'OMS et situations du plan national de prévention
et de lutte contre une pandémie grippale***

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

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

Annexe 2A

Critères d'immunogénicité du CHMP

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

	Sujets de 18 à 60 ans	Sujets de plus de 60 ans
Facteur de séroconversion GMT	≥ 2.5	> 2
Taux de séroconversion	≥ 40%	> 30%
Taux de séroprotection*	≥ 70%	> 60%

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

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

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

Rappel sur les méthodes d'analyse utilisées :

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

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

Annexe 2B

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)¹⁰

1. Dénomination du médicament

Prepandrix® suspension et émulsion pour émulsion injectable.

Vaccin grippal prépandémique (H5N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant).

2. Composition qualitative et quantitative

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient :

Vaccin grippal fragmenté inactivé, contenant l'antigène* analogue à : A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) souche analogue utilisée (NIBRG-14): 3,75 microgrammes **

* cultivé sur œufs

** hémagglutinine

L'adjuvant AS03 est composé de squalène (10,86 milligrammes), de DL- α -tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,85 milligrammes).

Les flacons de suspension et d'émulsion une fois mélangés se présentent sous forme d'un flacon multidose. Voir rubrique 6.5 pour le nombre de doses par flacon.

Excipients : contient 5 microgrammes de thiomersal.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Suspension et émulsion pour émulsion injectable.

La suspension est un liquide incolore légèrement opalescent.

L'émulsion est un liquide homogène blanchâtre.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Immunisation active contre le sous-type H5N1 du virus de la grippe A.

Cette indication est basée sur des données d'immunogénicité chez des sujets en bonne santé âgés de 18 à 60 ans après administration de deux doses de vaccin préparé à partir de la souche H5N1A/VietNam/1194/2004 NIBRG-14 (voir rubrique 5.1).

Prepandrix doit être utilisé selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie :

Adultes âgés de 18 à 60 ans : 1 dose de 0,5 ml à une date déterminée.

Une seconde dose doit être administrée après un intervalle d'au moins 3 semaines.

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants et les sujets adultes de plus de 60 ans.

Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Mode d'administration :

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire.

4.3 Contre-indications

Antécédent de réaction anaphylactique (c'est-à-dire pronostic vital menacé), à l'un des constituants du vaccin ou à des résidus à l'état de traces (tels que l'œuf, les protéines de poulet, l'ovalbumine, le formaldéhyde, le sulfate de gentamicine et le désoxycholate de sodium). Voir rubriques 4.4, 4.8 et 6.1. Maladie fébrile aiguë sévère. La vaccination devra être reportée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration du vaccin à une personne ayant des antécédents d'hypersensibilité (autre qu'une réaction anaphylactique) à la substance active, ou à l'un des excipients, au thiomersal et aux résidus à

¹⁰ RCP disponible sur le site de l'EMA à l'adresse :

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

l'état de trace tels que oeuf, protéines de poulet, ovalbumine, formaldéhyde, sulfate de gentamicine et désoxycholate de sodium, doit faire l'objet de précautions.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une éventuelle réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Prepandrix® ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.

La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression congénitale ou acquise peut être insuffisante.

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique 5.1).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le vaccin ne doit normalement pas être administré en même temps que d'autres vaccins. Cependant, si la co-administration avec un autre vaccin est considéré comme indispensable, les vaccins doivent être administrés dans des membres différents. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés.

La réponse immunitaire peut être diminuée si le patient est sous traitement immunosuppresseur.

Après vaccination antigrippale, des réponses faussement positives aux tests sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), le virus de l'hépatite C et surtout le HTLV-1 peuvent être observées.

Infirmeries par la méthode du Western Blot, ces réactions transitoires faussement positives pourraient être dues à la réponse IgM induite par la vaccination.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée chez les femmes enceintes n'est disponible avec Prepandrix® ou avec un autre vaccin contenant l'adjuvant AS03.

Les études sur l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité, la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Les professionnels de santé doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'administration du vaccin aux femmes enceintes, en prenant en compte les recommandations officielles.

Il n'y a pas de données concernant l'administration de Prepandrix® durant l'allaitement. Les bénéfices potentiels pour la mère et les risques encourus par l'enfant devront être évalués avant d'administrer Prepandrix® pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Certains des effets mentionnés ci-dessous en rubrique 4.8 «Effets Indésirables» peuvent affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets Indésirables

• Au cours des essais cliniques :

L'incidence des événements indésirables a été évaluée chez plus de 5 000 sujets de plus de 18 ans ayant reçu des formulations contenant au moins 3,75 microgrammes d'hémagglutinine et l'adjuvant AS03.

Les événements indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent (≥ 1/10)

Fréquent (≥ 1/100 et <1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1 000 et <1/100)

Rare (≥ 1/10 000 et < 1/1 000)

Très rare (<1/10 000)

Dans chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : lymphadénopathie.

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalée.

Peu fréquent : paresthésie, somnolence, sensations vertigineuses.

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : symptômes gastro-intestinaux (tels que diarrhées, vomissements, douleur abdominale, nausées).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : ecchymose au site d'injection, augmentation de la sudation.

Peu fréquent : prurit, éruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent : arthralgie, myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration.

Très fréquent : induration, gonflement, douleur et rougeur au site d'injection, fièvre, fatigue.

Fréquent : frissons, syndrome pseudo-grippal, réactions au site d'injection (telles que chaleur, prurit).

Peu fréquent : malaise.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie.

• ***Au cours de la surveillance après commercialisation :***

Aucune donnée sur la surveillance après commercialisation n'est disponible après administration de Prepandrix®.

Au cours de la surveillance après commercialisation du vaccin grippal trivalent interpandémique, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Peu fréquent :

Réactions cutanées généralisées incluant urticaire.

Rare :

Névralgie, convulsions, thrombocytopénie transitoire.

Réactions allergiques conduisant, dans de rares cas, à un choc.

Très rare :

Vascularite avec atteinte rénale transitoire.

Troubles neurologiques, tels qu'encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré.

Ce vaccin contient du thiomersal (un composant organomercuriel) utilisé comme conservateur. Par conséquent, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. Propriétés pharmacologiques**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Vaccin contre la grippe, code ATC : J07BB02

Réponse immunitaire contre la souche vaccinale contenue dans Prepandrix® :

Dans une étude de consistance de lots, plus de 900 sujets âgés de 18 à 60 ans ont reçu Prepandrix® selon un schéma 0, 21 jours.

Vingt et un jours après la première et la seconde dose du vaccin, le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion pour les anticorps inhibant l'hémagglutination (anti-HA) étaient les suivants :

Anticorps anti-HA	21 jours après la 1 ^{ère} dose	21 jours après la 2 ^e dose
Taux de séroprotection* †	44,5 %	94,3 %
Taux de séroconversion †	42,5 %	93,7 %
Facteurs de séroconversion †	4,1	39,8

* anti-HA \geq 1:40

† Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) \geq 1:40 ; taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination \geq 1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre

multiplié par 4 ; facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Vingt et un jours après la seconde dose, 96,0 % des sujets avaient un titre en anticorps neutralisants multiplié par 4. 97,8 % des sujets avaient un titre en anticorps neutralisants d'au moins 1 : 80 à J42.

Dans une étude de doses, chez les sujets âgés de 18 à 60 ans, 50 sujets ont reçu une dose de 3,75 microgrammes de HA/AS03 dans un volume de 1 ml à J0 et J21. Les taux de séroprotection, les taux de séroconversion et les facteurs de séroconversion des anticorps inhibant l'hémagglutination (anti-HA) à J42 (après la dose 2) et à J180 (persistants) étaient les suivants :

Anticorps anti-HA	Jour 42	Jour 180
Taux de séroprotection*†	84 %	54 %
Taux de séroconversion†	82 %	52 %
Facteurs de séroconversion†	27,9	4,4

* anti-HA \geq 1:40

† Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) \geq 1:40 ; taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination \geq 1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4 ; facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

85,7 % des sujets à J42 et 72 % à J180 avaient un titre en anticorps neutralisants multiplié par 4.

Immunité croisée contre les variants de la souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) :

Dans l'étude de consistance de lots, 21 jours après la seconde dose, le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion des anticorps inhibant l'hémagglutination (anti-HA) contre la souche A/Indonesia/5/2005 étaient les suivants :

Anticorps anti-HA	A/Indonesia/05/2005 N = 924
Taux de séroprotection*†	50,2 %
Taux de séroconversion†	50,2 %
Facteurs de séroconversion†	4,9

* anti-HA \geq 1:40

† Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) \geq 1:40 ; taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination \geq 1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4 ; facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

91,4% des sujets avaient un titre en anticorps neutralisants multiplié par 4 à J42.

Dans l'étude de doses, 21 jours après la deuxième dose, le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion contre des variants de la souche H5N1 étaient les suivants :

Anticorps anti-HA	A/Indonesia/05/2005 N = 50	A/Anhui/1/2005 N = 20	A/turkey/Turkey/1/2005 N = 20
Taux de séroprotection*†	20,0 %	35,0 %	60,0 %
Taux de séroconversion†	20,0 %	35,0 %	60,0 %
Facteurs de séroconversion†	2,0	3,4	4,7

* anti-HA \geq 1:40

† Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH) \geq 1:40 ; taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination \geq 1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre

multiplié par 4 ; facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Vingt et un jours après la deuxième dose, les titres en anticorps neutralisants étaient multipliés par 4 chez 77,1 % des sujets contre la souche A/Indonesie/5/2005, chez 75,0% des sujets contre la souche A/Anhui/01/2005 et chez 85,0 % des sujets contre la souche A/turkey/Turkey/1/2005.

Informations issues des données non cliniques :

La capacité du vaccin à induire une protection contre les souches homologues et hétérologues du vaccin a été évaluée en préclinique avec des inoculations d'épreuve (challenge) chez le furet.

Dans chaque expérience, quatre groupes de six furets ont été immunisés par voie intramusculaire avec un vaccin adjuvanté avec AS03 contenant de l'hémagglutinine dérivée de la souche H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). Des doses de 15 - 5 - 1,7 ou 0,6 microgrammes d'hémagglutinine ont été testées dans l'expérience du challenge homologue, et des doses de 15 - 7,5 - 3,8 ou 1,75 microgrammes d'hémagglutinine ont été testées dans l'expérience du challenge hétérologue. Les groupes contrôles ont inclus des furets immunisés avec l'adjuvant seul, le vaccin non-adjuvanté (15 microgrammes de HA) ou une solution saline tamponnée de phosphate. Les furets ont été vaccinés à J0 et à J21 et exposés par voie intra trachéale à J49 à une dose létale de H5N1/A/Vietnam/1194/04 ou de H5N1/A/Indonesie/5/05 hétérologue. Parmi les animaux ayant reçu le vaccin adjuvanté, respectivement 87 % et 96 % ont été protégés contre la dose létale homologue ou hétérologue. L'excrétion virale au niveau des voies respiratoires supérieures a été aussi diminuée chez les animaux vaccinés comparativement aux groupes contrôles, suggérant une diminution du risque de transmission virale. Dans les groupes contrôles (avec et sans adjuvant), tous les animaux sont morts ou ont été euthanasiés lorsqu'ils étaient moribonds, trois à quatre jours après le début de l'exposition à la dose létale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, toxicité avec une dose unique ou répétée, tolérance locale, fertilité chez la femelle, toxicité embryologique, fœtale et post-natale (jusqu'à la fin de la période de lactation) n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Flacon de suspension :

Polysorbate 80
Octoxynol 10
Thiomersal
Chlorure de sodium (NaCl)
Phosphate disodique dodécahydraté (Na₂HPO₄, 12H₂O)
Phosphate monopotassique (KH₂PO₄)
Chlorure de potassium (KCl)
Chlorure de magnésium (MgCl₂)
Eau pour préparations injectables

Flacon d'émulsion :

Chlorure de sodium (NaCl)
Phosphate disodique dodécahydraté (Na₂HPO₄, 12H₂O)
Phosphate monopotassique (KH₂PO₄)
Chlorure de potassium (KCl)
Eau pour préparations injectables
Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Après reconstitution, le vaccin doit être administré dans les 24 heures. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une boîte contient :

- une boîte de 50 flacons (verre de type I) de 2,5 ml de suspension (0,25 ml x 10 doses) munis d'un bouchon-piston (butyle) ;

- deux boîtes de 25 flacons (verre de type I) de 2,5 ml d'émulsion (0,25 ml x 10 doses) munis d'un bouchon-piston (butyle).

Le volume après mélange d'un flacon de suspension (2,5 ml) avec un flacon d'émulsion (2,5 ml) correspond à 10 doses de vaccin (5 ml).

6.6 Précautions particulières de manipulation

Prepandrix® se présente en deux flacons :

Flacon A : flacon multidose contenant l'antigène (suspension).

Flacon B : flacon multidose contenant l'adjuvant (émulsion).

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés.

Instructions pour la reconstitution et l'administration du vaccin :

1. Avant de mélanger les deux composants, l'émulsion et la suspension doivent être amenées à température ambiante, être secouées 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, ne pas utiliser le vaccin.

2. Le vaccin est reconstitué en ajoutant à l'aide d'une seringue la totalité du contenu du flacon contenant l'émulsion (flacon B) au contenu du flacon contenant la suspension (flacon A).

3. Après addition de l'émulsion à la suspension, le mélange doit être bien agité. Une fois reconstitué, le vaccin est une émulsion blanchâtre. En cas d'autres modifications, ne pas utiliser le vaccin.

4. Le volume de Prepandrix® (5 ml) après reconstitution correspond à 10 doses de vaccin.

5. Le flacon doit être secoué 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.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

GlaxoSmithKline Biologicals s.a. /Rue de l'Institut 89 /B-1330 Rixensart, Belgium

8. Numéros(s) d'autorisation de mise sur le marché

9. Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation

10. Date de mise à jour du texte

Avis produit par la Commission spécialisée sécurité sanitaire, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 5 septembre 2008

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr