

Procès-Verbal**COMMISSION TECHNIQUE DES VACCINATIONS****Séance du mardi 17 avril 2018****Diffusion interne** : Collège, Directeurs, membres du SEESP et du SEM**Diffusion externe** : Membres de la Commission, Ministère, Publication internet**Ordre du jour**

- ▶ Approbation du compte-rendu de la CTV du 6 mars 2018
- ▶ Présentation du Pr Dominique Le Guludec, Présidente de la HAS et échanges
- ▶ Présentation de la plate-forme HAVAS (réservation des déplacements)
- ▶ Point d'information sur l'évolution de l'épidémiologie des infections invasives à méningocoques
- ▶ Présentation de la feuille de route sur les recommandations vaccinales chez les personnes dont le statut vaccinal est inconnu ou incomplètement connu en population générale et en populations particulières
- ▶ Point d'information sur les recommandations vaccinales concernant la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche
- ▶ Point d'information sur l'avis du bureau de la CTV sur la lettre d'information aux professionnels de santé sur les fuites de seringues de certains vaccins du laboratoire GSK
- ▶ Point d'actualité sur l'épidémie de rougeole
- ▶ Point d'information sur les dossiers en cours et les travaux à venir

Participants

BOUVET Elisabeth
FLORET Daniel
BELEC Laurent
ESCOLANO Sylvie
GARNIER Valérie
GRIMPREL Emmanuel
LELIEVRE Jean-Daniel
MUELLER Judith
OPINEL Annick
PERREVE Anne
ROUBAUD BAUDRON Claire
SEBBAN Sydney

BUSSIERE Caroline (DGS) (matin)
CASANOVA Sophie (DSS)
FLOREANI Sylvie (DGS)

KOECK Jean-Louis (SSA)
LEVY-BRUHL Daniel (ANSP)
MOLTRECH Brigitte (DGESCO)
PARENT DU CHATELET Isabelle (ANSM)

Participation HAS :

BUONVINO Aurélien
CHAVADE Delphine
COHEN Jérémie
RUMEAU-PICHON Catherine
SCEMAMA Olivier
THORRINGTON Dominic
ZANETTI Laura

Absents excusés :

ABITEBOUL Dominique
BILLETTE DE VILLEMEUR Agathe
CARZOLA Céline (HCSP)
CHIDIAC Christian (HCSP)
COLSON Sébastien
DERVAUX Benoît
DU BREUILLAC Jean
GARCIA MERIC Patricia

GAUTHERET-DEJEAN Agnès
LAMBERT Marianick
LAVAIRE Dominique
PECAULT-CHARBY Rémi (CNAM-TS)
TESSIER Véronique
SAOUT Christian (HAS)
TOURNIER Jean-Nicolas
THUILLEZ Christian (HAS)

Approbation du procès-verbal de la CTV du 6 mars 2018

La Présidente de la Commission procède à l'approbation du procès-verbal de la séance du 6 mars 2018.

Le procès-verbal est adopté sans demande de modifications.

Présentation du Pr Dominique Le Guludec, Présidente de la HAS et échanges

Dominique Le Guludec, Présidente de la HAS depuis décembre 2017, se présente aux membres de la Commission. Elle souligne tant la qualité que le nombre de travaux réalisés par la Commission en à peine un an d'existence et ce y compris dans des délais très contraints. La Présidente de la HAS émet le souhait d'inscrire les travaux de la Commission dans le programme de travail pluri-annuel de la HAS et insiste sur la nécessité de permettre à la Commission de s'auto-saisir sur des sujets transversaux.

La Présidente de la HAS souligne l'importance de garantir une évaluation scientifique indépendante et approfondie qu'elle considère comme un pré-requis sur lequel la lutte contre les messages anti-vaccinaux pourra utilement s'appuyer.

Elle réaffirme que la vaccination constitue une des priorités de la HAS et qu'elle souhaite une communication permettant de la rendre plus visible sur ce champ.

La discussion porte sur les éléments suivants :

- ▶ La publication des verbatims de la Commission à l'instar des Comités techniques des vaccinations au Royaume-Uni et aux Etats-Unis par exemple. Sur ce point, la Présidente de la HAS rappelle que pour toutes les Commissions de la HAS, un procès-verbal est mis en ligne et que les sténotypies retraçant l'intégralité des discussions sont disponibles sur demande ;
- ▶ L'importance de la participation des membres de la Commission aux congrès pour maintenir un niveau de connaissances d'expertise de haut niveau et l'impossibilité pratique d'une prise en charge financière autre que par l'industrie pharmaceutique. Sur ce point, la Présidente de la HAS informe qu'elle a demandé au déontologue de la HAS de réfléchir à la possibilité d'un assouplissement des règles de gestion des liens d'intérêts mais insiste sur l'importance de la garantie d'indépendance des travaux de la HAS qui correspond aussi à la demande de la société. Elle rappelle qu'il est primordial de maintenir des discussions/échanges avec des experts reconnus internationalement et que la HAS pourrait financer des séminaires organisés dans ses locaux ;
- ▶ La nécessité de définir des priorités compte tenu du nombre de saisines de la DGS et d'un constat d'une certaine forme d'embolisation des dossiers. La Présidente de la HAS souligne à ce titre qu'il y a besoin de définir une priorisation en amont avec le Ministère ;

- ▶ L'importance de la stratégie de communication autour des recommandations vaccinales qu'il convient d'anticiper en même temps que les travaux de production ;
- ▶ L'équilibre entre expertise interne et externe ;
- ▶ La liberté de la HAS vis-à-vis des décisions relatives aux autorisations de mise sur le marché et la possibilité de recommander des usages hors-AMM ;
- ▶ La nécessité de renforcer la visibilité des recommandations de la CTV à l'international et la possibilité de les publier dans des revues internationales ou de les faire traduire sur le site internet de la HAS.

Présentation de la plate-forme HAVAS (réservation des déplacements)



HAS : Delphine Chaumel, secrétaire générale de la HAS

Sonia Bouillier, services généraux de la HAS

La secrétaire générale de la HAS présente la nouvelle plateforme de réservation de voyages et l'intérêt qu'elle présente pour les membres de la Commission qui n'ont plus à avancer de frais pour les déplacements (transports et à venir pour les hôtels).

Les modalités d'accès à la plateforme sont précisées. Une présentation de la plateforme est réalisée par Sonia Bouillier.. Il est demandé de remplir précisément le libellé du voyage (nom et jour de la Commission par exemple) pour faciliter la validation de la demande par les services généraux. Les e-billets sont adressés directement dans la messagerie électronique de l'expert.

Il est rappelé que la fiche d'état de frais reste à renseigner en cas de frais annexes (repas, taxis, ..). Le Secrétariat général vous invite à informer la HAS (fraisdeplacement@has-sante.fr) de toute difficulté ou dysfonctionnement.

Point d'information sur l'évolution de l'épidémiologie des infections invasives à méningocoques



Dr Daniel Lévy-Bruhl, Unité vaccination, Département Maladies infectieuses, Santé Publique France

Daniel Lévy-Bruhl rappelle le système de surveillance mis en place par Santé Publique France fondé sur la déclaration obligatoire et la déclaration au centre national de référence des méningocoques qui assure également la confirmation du diagnostic et du sérotype et le génotypage.

Sur le plan épidémiologique, entre 400 et 600 cas d'infections invasives à méningocoques (IIM) sont notifiées par an. Les principaux sérogroupes concernés sont le B (54%), C (27%), Y (11%), W (7%). La létalité est estimée à 12%. Les nourrissons de moins de un présentent le taux d'incidence le plus élevé, suivis des enfants de 1-4 ans et des jeunes adultes de 15 à 24 ans. Les sérogroupes W et Y touchent plutôt les sujets d'un âge avancé.

Entre 2000 et 2017, une diminution importante des infections à sérotype B est observée dans toutes les tranches d'âge jusqu'à 24 ans. La stratégie de vaccination contre le méningocoque C des 1-24 ans n'a pas conduit à une diminution des cas chez les nourrissons de moins de un an comme escompté mais une diminution des cas dans ces tranches d'âge concernées par la vaccination est bien observée avec plutôt une tendance à la hausse dans les tranches d'âges supérieures. Une augmentation nette des cas d'IIM de sérotype W est constatée chez les plus de 60 ans mais sans critères de gravité notables.

La couverture vaccinale des 1-24 ans contre le méningocoque C suit une lente progression mais reste insuffisante. Elle a conduit à réviser les recommandations vaccinales en 2017 en

introduisant une dose supplémentaire du vaccin NEISVAC® à l'âge de 5 mois. Depuis 2017, une diminution des cas d'IIM chez les moins de un an est observée ce qui pourrait être en rapport avec l'évolution des recommandations et une couverture vaccinale d'environ 40% pour cette dose additionnelle.

Concernant la situation du sérotype B, il s'agit du sérotype prédominant parmi les IIM. Pour ce sérotype, il existe une grande diversité clonale au contraire des sérotypes C et W. La situation épidémiologique est marquée par des cas sporadiques mais surtout par des foyers d'hyperendémie liée à l'implantation de souches clonales. Un algorithme décisionnel avait été proposé en 2013 par le HCSP pour établir les critères de vaccination par le vaccin BEXSERO®. L'application de cet algorithme avait conduit à la mise en œuvre de deux campagnes de vaccination (Beaujolais 2016, Broons / Dinan 2017). Les méthodes ayant conduit à l'élaboration de cet algorithme ont été rappelées.

Concernant la situation du sérotype W, il est observé une augmentation du nombre de cas d'IIM W depuis 2015. Une souche (UK-2013 variant de la souche originale observée au Royaume-Uni) est particulièrement en cause. Cette augmentation est préoccupante surtout chez les adolescents et les jeunes adultes qui sont les plus particulièrement touchés et en particulier en raison d'un taux plus élevé de létalité associée à ce nouveau variant clonal (32%). Le taux de déclaration est élevé ; toutefois il ne semble pas augmenter depuis le début de l'année 2018. Une diffusion est à craindre dans les autres tranches d'âge en particulier chez les nourrissons.

A noter que plusieurs pays sont concernés par l'expansion de la souche UK-2013 (Royaume-Uni, Australie, Pays-Bas, Suède,...) et ont introduit des programmes de vaccination avec les vaccins quadrivalents A,C,W,Y chez les adolescents ou jeunes adultes chez qui le taux de portage est élevé.

La HAS a d'ailleurs été saisie par la DGS en mars 2018 sur la nécessité de réviser la stratégie vaccinale en France compte tenu de l'évolution épidémiologique des IIM à sérotype W.

La discussion porte sur les éléments suivants :

- ▶ La nécessité ou non de définir des seuils d'hyperendémicité pour les IIM W conduisant à des recommandations de vaccination particulières en situation de cas groupés (interventions locales) ;
- ▶ La nécessité d'évaluer la pertinence d'une vaccination en routine par le quadrivalent et/ou d'un éventuel rappel pour la vaccination contre le méningocoque C avec un vaccin quadrivalent ;
- ▶ La révision en cours de l'instruction du 24/10/2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoques ;
- ▶ La répartition des cas d'IIM à W selon les tranches d'âge, la recrudescence des cas chez les sujets âgés et leur sévérité ;
- ▶ L'impact indirect que pourrait avoir la vaccination sur l'incidence des IIM chez les plus âgés en cas de couverture vaccinale élevée ;
- ▶ L'intérêt du suivi des données de remboursement des vaccins quadrivalents ;
- ▶ Les arguments ayant conduit à l'absence de recommandations en faveur d'une vaccination généralisée par le vaccin BEXSERO® dans la prévention des IIM à sérotype B ;
- ▶ Les situations de tensions d'approvisionnements rencontrées à ce jour avec les vaccins contre le méningocoque.

Présentation de la feuille de route sur les recommandations vaccinales chez les personnes dont le statut vaccinal est inconnu ou incomplètement connu en population générale et en populations particulières



Chef de projet HAS : Laura Zanetti, Service évaluation économique et santé publique

Rapporteur : NA

Le chef de projet présente le contexte de la saisine relative aux recommandations vaccinales chez les personnes dont le statut vaccinal est inconnu ou incomplètement connu en population générale et en populations particulières dont les personnes migrantes.

Elle rappelle l'absence de recommandations actuelles dans le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales et le contexte de la saisine de la DGS.

Les recommandations étrangères identifiées sont rappelées ainsi que la présentation qui en avait été faite le 30 janvier 2018 à la CTV par les membres d'un sous-groupe de travail Prévention et Migration de la Société de pathologie infectieuse de langue française – SPILF (Dr S Nappes et N.Vignier).

La SPILF travaillant actuellement à l'élaboration de recommandations sur le rattrapage vaccinal des personnes migrantes, un partenariat entre la HAS et la SPILF est envisagé pour répondre à cette saisine.

Le chef de projet présente les principales questions d'évaluation identifiées dans la feuille de route et la méthodologie proposée pour y répondre.

La nécessité d'articuler la recommandation vaccinale avec les travaux en cours sur le dépistage et le parcours santé des personnes migrantes dans une approche globale de prévention pour garantir une meilleure opérationnalité et un meilleur suivi de ces populations est soulignée.

La discussion porte sur les éléments suivants :

- ▶ L'intérêt d'inclure des experts de sciences sociales dans le groupe de travail ;
- ▶ L'importance de capter ces populations précaires compte tenu de leur très grande mobilité et les moyens de pallier les difficultés de leur suivi dans le cadre du rattrapage vaccinale (priorisation de vaccination, mise en œuvre de schémas accélérés,...) ;
- ▶ La question importante de l'hyper-immunisation qui mérite d'être soulignée ;
- ▶ La nécessité de distinguer l'approche de santé publique de la dimension humanitaire dans un contexte d'urgence qu'il convient également de prendre en compte ;
- ▶ L'opportunité d'inclure des médecins de l'Education nationale qui sont également confrontés à des enfants en situation précaire ;
- ▶ La difficulté d'assurer la mission de prévention confiée aux SIUMPPS pour les étudiants étrangers depuis la réforme de la loi du 7 mars 2016 en l'absence d'obligation à la visite médicale qui a pour conséquence sur le terrain un fort taux d'étudiants échappant à cette visite.

Vote et conclusion de la CTV :

12 votants :

- ▶ 0 abstention
- ▶ 0 contre
- ▶ 12 pour.

La CTV valide le projet de feuille de route et émet un avis favorable à sa transmission au Collège sous réserve de la prise en compte des ajouts formulés en séance.

Point d'information sur les recommandations vaccinales concernant la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche

 Chef de projet HAS : Dominic Thorrington, Service évaluation économique et santé publique

Le chef de projet présente le contexte de la saisine émanant de la DGS relative aux recommandations vaccinales concernant la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche.

Une première recommandation a déjà été rendue par la HAS concernant la situation épidémiologique particulière de Mayotte. Il en rappelle les messages clés.

Le chef de projet présente la méthodologie proposée pour répondre à la seconde partie de la saisine qui concerne les femmes enceintes en population générale et son calendrier.

Outre la recherche systématique de la littérature sur les questions d'évaluation identifiées lors de la recommandation émise dans le contexte spécifique de Mayotte, il informe la Commission de la collaboration des services de Santé Publique France et de la HAS pour développer un modèle économique permettant d'évaluer le rapport coût-efficacité de la stratégie vaccinale chez la femme enceinte. Ce modèle aurait la même structure (modèle de transmission statique) que celui mis en œuvre au Royaume-Uni et développé par l'agence de santé publique anglaise Public Health England. Ce modèle sera alimenté des données d'incidence française de la coqueluche issues du réseau RENACOQ, avec des données économiques concernant la situation française.

La discussion porte sur les éléments suivants :

- ▶ Les études coût-efficacité publiées notamment au Royaume-Uni ;
- ▶ La question fondamentale de l'acceptabilité de la vaccination par la femme enceinte mais aussi du côté des professionnels de santé et l'actuelle mise en place d'une étude menée à ce sujet dans plusieurs maternités parisiennes (dont les résultats ne sont pas attendus avant 2019) et les données de l'étude Vaxi-soins menée en 2017 en maternité ;
- ▶ L'investissement actuel des sages-femmes dans la stratégie du cocooning qui a résulté d'un effort important en termes d'éducation ;
- ▶ Les possibles conséquences d'une vaccination pendant la grossesse sur la stratégie de cocooning ;
- ▶ La question de la réponse immunitaire lors des vaccinations ultérieures chez le nourrisson ;
- ▶ La nécessité de préparer les consciences et d'anticiper une stratégie de communication qui accompagnerait un profond changement de pratiques et de mentalités sur le concept général de la vaccination pendant la grossesse (et pas que pour la coqueluche) ;
- ▶ Le nécessaire suivi de l'impact de la recommandation particulière de la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche à Mayotte ;
- ▶ Les données ayant conduit à l'extension d'indication des vaccins BOOSTRIX® et BOOSTRIX tetra® chez la femme enceinte fin octobre 2016 qui reposent essentiellement sur les données du vaccin trivalent.

Au vu de l'ensemble de ces éléments et en l'absence de situation épidémique particulière, la Commission préconise de repousser le calendrier de cette recommandation. Les travaux de modélisation médico-économique peuvent cependant être lancés.

Point d'information sur l'avis du bureau de la CTV sur la lettre d'information aux professionnels de santé sur les fuites de seringues de certains vaccins du laboratoire GSK



Dr Isabelle Parent du Chatelet, Chef de pôle Vaccins, Antibiotiques, Antifongiques, Antiparasitaires (ATBVAC), Direction des vaccins, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

I. Parent du Chatelet présente un point d'information sur le courrier aux professionnels de santé adressé par le laboratoire GlaxoSmithKline le 6/04/2018 suite à un défaut qualité de seringues rencontré avec plusieurs vaccins de la firme et conduisant à un risque de fuites lors de leur préparation ou de leur administration.

De nouvelles seringues ont été mises à disposition en 2018 mais il persistera une co-circulation de ces seringues avec les seringues défectueuses jusqu'en 2019.

Outre les informations figurant dans le courrier validé par l'agence européenne du médicament et traduite, l'ANSM et le bureau de la CTV ont formulé des préconisations sur la conduite à tenir en cas de survenue de fuites pour limiter le risque éventuel de sous-dosage.

Si une fuite est détectée lors de la reconstitution, la seringue ne doit pas être utilisée. Des recommandations selon le volume de la fuite ont été formulées et seule une fuite importante de produit doit conduire à l'administration d'une nouvelle dose, le même jour. Si l'administration ne peut pas se faire le même jour, il est recommandé de décaler la nouvelle injection de 3 semaines, afin que cette ré-administration soit efficace. Toute nouvelle dose sera fournie à titre gracieux par le laboratoire.

La discussion porte sur les éléments suivants :

- ▶ La compréhension perfectible des bonnes pratiques de fixation de la seringue citées dans la lettre ;
- ▶ La part de marché importante du laboratoire pour les vaccins de la petite enfance ;
- ▶ La fréquence estimée de ces fuites qui reste faible mais qui peut atteindre 10 cas pour 100 000 doses ;
- ▶ Le délai écoulé entre l'identification du défaut de qualité et la mise à disposition de nouvelles seringues.

Point d'actualité sur l'épidémie de rougeole



Dr Daniel Lévy-Bruhl, Unité vaccination, Département Maladies infectieuses, Santé publique France

D. Lévy-Bruhl présente un point d'actualité au 9 avril 2018 sur l'épidémie de rougeole en France.

Il rappelle la couverture vaccinale pour le vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole qui est insuffisante chez le nourrisson et atteint l'objectif de 95 % pour la première dose chez l'enfant d'âge scolaire mais qui reste insuffisante pour la seconde dose avec une hétérogénéité géographique importante (données de 2015). Le rattrapage est également insuffisant chez les adolescents et jeunes adultes chez qui les études de séro-épidémiologie indiquent un taux de séronégativité élevé proche de 10%. Il est estimé que plus d'un million de personnes seraient non protégées.

Il décrit la situation épidémique actuelle et rappelle le nombre de cas de rougeole déclarés en France de 2008 à 2017 qui est désormais supérieur à 24 500. Dans 95% des cas, les cas

sont survenus chez des personnes non ou insuffisamment vaccinées et auraient pu être évités grâce à la protection conférée par la vaccination (protection directe ou indirecte).

La situation épidémique actuelle reste préoccupante puisque entre le 06/11/2017 et le 08/04/2018, 1605 cas ont été rapportés dont 95 % en 2018. Près de 200 cas additionnels sont rapportés chaque semaine, et probablement deux fois plus en tenant compte de la sous-notification.

L'épidémie, jusqu'à présent principalement concentrée en Nouvelle-Aquitaine, s'étend désormais à d'autres régions (Pays de la Loire, Bretagne, Occitanie, Provence-Alpes Côte d'Azur).

Le dernier bulletin hebdomadaire publié par Santé Publique France fait état de 1605 cas dont 20% ont été hospitalisés et de 9% de cas présentant des formes compliquées. Dans les trois-quarts des cas, les sujets n'étaient pas vaccinés. L'incidence la plus élevée est retrouvée chez les enfants âgés de moins de un an mais un taux d'attaque élevé est aussi retrouvé chez les adolescents et jeunes adultes, témoin d'un rattrapage insuffisant. L'âge médian est de 17 ans.

D. Lévy-Bruhl rappelle également que la France n'est pas le seul pays concerné par une recrudescence de la rougeole et que plusieurs pays en Europe et en particulier la Roumanie, l'Italie, la Grèce, l'Allemagne sont confrontés à des épidémies.

La discussion porte sur les éléments suivants :

- ▶ L'évolution prévisible du pic épidémique ;
- ▶ Les travaux d'actualisation de l'instruction sur la conduite à tenir autour de cas de rougeole datant de novembre 2009 par la DGS ;
- ▶ L'avis en cours de validation du Haut Conseil de Santé publique sur l'évolution de la stratégie de gestion en cas d'épidémie de rougeole importante sur le territoire national ;
- ▶ Les critères de gravité des cas recueillis à partir des déclarations ;
- ▶ La nécessité de suivi des échecs vaccinaux primaires et secondaires ;
- ▶ L'intérêt de la vaccination en situation épidémique des sujets contacts et en collectivités, pour les individus y compris ceux nés avant 1980 sans antécédent connu de rougeole compte tenu des données de séroprévalence estimées chez les adultes.

Point d'information sur les dossiers en cours et les travaux à venir



Chef de projet HAS : Laura Zanetti, Service évaluation économique et santé publique

Sont présentés à la Commission les travaux à venir (saisines en cours, projets de saisine) ainsi que les dossiers déposés par les industriels.

Devant le nombre de dossiers en cours, une priorisation de certains dossiers est discutée.

Un appel à candidatures pour constituer les groupes thématiques de ces recommandations est lancé à l'attention de tous les membres de la Commission.

Elisabeth BOUVET
Présidente de la CTV

Date de la prochaine réunion :



**Mardi 5 juin 2018
de 9h45 à 17h00**