



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 août 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. BOOSTRIXETRA - Examen - Réévaluation SMR et ASMR

Pierre Cochat, Président.- Nous passons au vaccin, le BOOSTRIXETRA.

(Élisabeth Bouvet rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour. Élisabeth Bouvet est la Présidente de la CTV, vous la connaissez déjà. Nous allons parler de BOOSTRIXETRA, qui va nous être présenté d'abord par le chef de projet. Ensuite, nous aurons l'avis d'Élisabeth. Y a-t-il des déports ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui. Nous avons le déport de Madame Mallat sur ce dossier.

Pierre Cochat, Président.- D'accord, donc elle se déconnecte.

(Ariane Mallat quitte la séance.)

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui le vaccin BOOSTRIXETRA pour motif de modification des conditions d'inscription suite à l'actualisation du RCP, notamment avec une extension d'indication avec la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse et suite à l'actualisation des recommandations vaccinales par la CTV en date d'avril 2022.

Ce produit est déjà inscrit et a déjà été évalué par la commission dans l'indication du rappel de la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de 6 ans selon le calendrier vaccinal en vigueur.

La commission avait octroyé, dans le cadre du rappel, un SMR important, une ASMR IV et un intérêt de santé publique. Dans le cadre de cette extension d'indication et des mises à jour de recommandations vaccinales, le laboratoire souhaite une mise à jour de la place dans la stratégie thérapeutique et une modification de la population cible, sans revendication particulière concernant le SMR et l'ASMR.

Pour l'examen de ce dossier, nous avons parmi nous un chef de projet du SESPEV, et le Professeur Élisabeth Bouvet, Présidente de la CTV, pour présenter les recommandations vaccinales ainsi que les données sur lesquelles reposent ces recommandations.

Un Chef de Projet du SESPEV, pour la HAS.- Bonjour tout le monde. Aujourd'hui, je vais vous présenter un résumé du travail qui a été présenté à la CTV en avril de cette année pour la recommandation de vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte. Ce travail a été réalisé par ma collègue Sindy Rios-Yepes, par la chargée de mission Marie Lachatre et par moi-même.

Je sais que la discussion de la CT porte sur l'un des vaccins disponibles en France pour cette recommandation, à savoir BOOSTRIXETRA. Il est donc important de préciser maintenant que lorsqu'il a été possible d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité des différents vaccins dans notre travail à la CTV, la distinction a été faite entre les vaccins trivalents et les

vaccins tétravalents. BOOSTRIX/TETRA est un vaccin tétravalent comme REPEVAX et notre analyse a regroupé ces résultats.

J'espère du moins pouvoir vous présenter les différents arguments ayant permis de formuler les recommandations qui ont été publiées plus tôt cette année.

Concernant l'épidémiologie de la maladie, l'infection à la coqueluche chez les nourrissons les plus jeunes est grave, voire mortelle. En France, la coqueluche continue à circuler et les nourrissons non vaccinés sont encore à risque d'infection pendant leurs premiers deux mois de vie.

Entre 2013 et 2021, RENACOQ a rapporté 993 cas de coqueluche hospitalisés chez les moins de 12 mois. Les principales sources d'infection sont les parents et la fratrie, selon RENACOQ, et depuis 2018, le nombre annuel de cas a fortement diminué avec 63 cas en 2019, 34 cas en 2020 et un seul cas en 2021 selon Santé publique France.

Plus de 90 % des décès par coqueluche surviennent chez les enfants de moins de 6 mois. De l'année 2000 à 2017, le nombre moyen annuel de décès chez les nourrissons entre 10 jours et 2 mois était de 2,6 selon Santé publique France.

Selon l'enquête nationale périnatale de 2016, 28 % des femmes interviewées ne connaissent pas leur statut vaccinal pour la coqueluche au cours des dix dernières années ou alors elles ne sont pas à jour.

En ce qui concerne l'efficacité vaccinale en vie réelle, nous avons beaucoup de données. La méta-analyse Nguyen and al. rapporte un odds ratio de 0,22 pour la réduction de l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons de moins de trois mois nés de mères vaccinées pendant la grossesse par rapport aux nourrissons nés de mères non vaccinées. Nous avons complété les résultats de cette méta-analyse par d'autres publications que nous avons trouvées sur le sujet de l'efficacité contre l'infection, l'hospitalisation et les décès attribuables à la coqueluche chez les nourrissons de moins de trois mois.

Concernant l'efficacité contre l'infection, l'estimation rapporte des valeurs de 80 % à 91 %. En ce qui concerne les hospitalisations liées à la coqueluche, les estimations varient de 58 % à 84 % pour les nourrissons âgés de moins de deux mois.

En ce qui concerne les décès liés à la coqueluche, seules deux publications ont rapporté des estimations. La première, d'Angleterre et du Pays de Galles, a estimé l'efficacité vaccinale à 95 % contre le décès chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois. Il y a une étude mexicaine qui rapporte des résultats non significatifs chez les nourrissons âgés de moins de deux mois.

En résumé, l'efficacité estimée contre l'infection et contre les hospitalisations est importante, mais l'efficacité globale estimée contre les décès liés à la coqueluche est moins claire, mais aussi potentiellement importante. Il est important de souligner que tous les résultats se rapportent à l'efficacité vaccinale de la vaccination des femmes enceintes et n'incluent pas les nourrissons qui ont reçu des doses de schéma de primovaccination.

La diapositive suivante concerne l'immunogénicité. L'immunogénicité conférée à la femme enceinte et à son nourrisson à la suite de la vaccination contre la coqueluche pendant la

grossesse est très largement décrite quel que soit le vaccin utilisé. Les données publiées sont en faveur d'une réponse immunitaire satisfaisante chez la femme enceinte permettant un transfert transplacentaire d'anticorps anticoqueluche. Cela assure la présence d'un taux significatif d'anticorps chez les nourrissons pendant au moins deux mois après la naissance, à l'âge où l'enfant est encore trop jeune pour être vacciné.

Pour se concentrer sur ce qui concerne les vaccins tétravalents et non les vaccins trivalents, une étude anglaise a rapporté que les nouveau-nés prématurés nés de mères vaccinées pendant la grossesse avaient des concentrations d'anticorps significativement plus élevées à l'âge de deux mois pour tous les antigènes mesurés rapport aux nouveau-nés prématurés nés de mères non vaccinées.

Une deuxième étude anglaise a rapporté que le ratio de transfert transplacentaire correspondrait au ratio géométrique moyen des anticorps spécifiques IgG et restait supérieur pour tous les antigènes coqueluche étudiés sans différer entre les vaccins. Une troisième étude anglaise a rapporté que les anticorps anti-PT, anti-FHA et anti-FliC mesurés à l'âge de 2 mois étaient entre 94 % et 95,7 % plus élevés chez les enfants nés de mères vaccinées pendant la grossesse.

L'influence des anticorps maternels sur la réponse immunitaire humorale du nourrisson, dit « effet blunting », est décrite pour la valence coqueluche et diphtérique mais n'est pas décrite pour la valence tétanique.

Cet effet blunting pose essentiellement la question de ses conséquences sur la protection des nourrissons recevant une primovaccination combinant les valences coqueluche et diphtérie. Les conséquences de cet effet blunting sur la protection en termes de nourrissons primovaccinés sont difficiles à déterminer pour la coqueluche en l'absence de corrélat de protection. Aucune preuve d'un effet blunting cliniquement significatif n'a été établie à ce jour pour la coqueluche ou la diphtérie.

En ce qui concerne la sécurité et la tolérance, les données de sécurité et de tolérance de la vaccination maternelle contre la coqueluche sont rassurantes. La vaccination n'est pas associée à un risque accru d'événements indésirables chez la femme enceinte ou le nouveau-né.

Concernant la tolérance vaccinale, aucune différence significative n'a été rapportée entre les groupes vaccinés et les groupes témoins à l'exception d'un taux de fièvre plus élevé chez les femmes enceintes vaccinées.

L'ANSM n'a pas reçu de signal de sécurité concernant le programme de vaccination à Mayotte depuis sa mise en place en 2018.

En ce qui concerne la chorioamniotite, des études rapportent un risque statistiquement significatif de survenue d'une chorioamniotite dans les suites d'une vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte. Il s'agit d'études de faible niveau de preuve et à très haut risque de biais. Elles reposent sur une définition diagnostique de la chorioamniotite peu fiable. Aucune de ces études ne fait la preuve d'une association entre les complications cliniques

potentielles de la chorioamniotite et la vaccination maternelle contre la coqueluche, suggérant également le manque de pertinence clinique de ces données.

En Europe, les rapports périodiques actualisés de sécurité durant la période de juillet 2015 à juillet 2020 pour les vaccins REPEVAX et BOOSTRIX/TETRA ont signalé une possible infection de la chorioamniotite. Cependant, ce signal a été clos et réfuté par le PRAC.

Les enquêtes évaluant l'acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse par les femmes enceintes et les professionnels de santé sont encourageantes, aussi bien à l'étranger qu'en France alors même que la recommandation n'est pas effective en dehors du territoire de Mayotte. L'étude PREVACOQ menée en Loire Atlantique a rapporté des niveaux élevés d'intention de vacciner et de soutien à ce programme de vaccination parmi les femmes enceintes et les professionnels de santé.

Chez les femmes enceintes, plusieurs facteurs étaient associés à l'acceptabilité du programme de vaccination, notamment la vaccination contre la grippe pendant la grossesse, une bonne perception de la vaccination contre la coqueluche, et une bonne connaissance de la maladie en général, entre autres.

Concernant les recommandations internationales, différents pays ont recommandé la vaccination au cours de la grossesse afin de réduire le taux d'incidence et la mortalité chez les nouveau-nés. D'après les pays qui recommandent la vaccination chez la femme enceinte, on peut conclure que les arguments ayant conduit à prendre cette décision sont convergents. Le vaccin est bien toléré, présente une bonne efficacité, et la protection des nourrissons est assurée par le transfert passif d'anticorps de la mère grâce à la vaccination à partir de 16 semaines d'aménorrhée.

Les recommandations sur le moment de la vaccination varient entre 13 et 38 semaines d'aménorrhée avec un très grand nombre de pays qui recommandent la vaccination entre 20 et 32 semaines d'aménorrhée. Il faut souligner qu'aucun pays ne recommande une vaccination avant 13 semaines d'aménorrhée pendant le premier trimestre.

Il est à noter que l'OMS recommande de vacciner les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de la grossesse. Le statut vaccinal chez la femme enceinte est considéré plus coût-efficace que la stratégie du cocooning. Malheureusement, nous n'avons pas eu le temps d'explorer le rapport coût-efficacité de ce programme de vaccination en France.

Au sujet de l'évaluation de la période optimale de la grossesse pour réaliser la vaccination, l'OMS recommande de vacciner les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de la grossesse. La Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique indique que le moment optimal de vaccination se situe entre la 27^e et la 36^e semaine d'aménorrhée. Les données disponibles ayant évalué les données d'immunogénicité et d'efficacité aux différents stades de la grossesse ne permettent pas de déterminer une période optimale pour la vaccination contre la coqueluche.

Les données issues des études de tolérance réalisées majoritairement au cours du troisième trimestre de la grossesse sont rassurantes.

Concernant le sujet de la revaccination, les anticorps maternels des femmes immunisées avant la grossesse diminuent rapidement et la concentration des anticorps maternels n'est probablement pas assez élevée pour assurer une protection passive des nourrissons si la mère a été vaccinée avant la grossesse plutôt qu'au cours de celle-ci. La revaccination lors de chaque grossesse contre la coqueluche fournirait une protection à l'enfant sans risque pour la mère. Aucune donnée spécifique aux doses ultérieures de vaccins tétravalents dans les grossesses successives n'a été publiée.

L'ACIP a indiqué qu'une revaccination 5 ou 10 ans après la première dose d'un vaccin tétravalent n'était pas associée à un risque accru d'effet indésirable. De même, la revaccination après des périodes plus courte, dans les 21 jours ou dans les 2 ans, n'a entraîné aucun effet indésirable grave.

Une étude de cohorte rétrospective avec plus de 29 000 femmes enceintes n'a pas trouvé de risque accru d'événement indésirable aigu ou d'issue défavorable à la naissance pour les femmes ayant reçu une vaccination inférieure à 5 ans par rapport à celles ayant été vaccinées plus de 5 ans avant contre la coqueluche pendant la grossesse.

L'administration répétée des vaccins contenant la toxine tétanique a rarement été associée à des phénomènes dans la base de données nord-américaine VAERS entre 1990 et 2018.

Aucune donnée spécifique aux deux autres vaccins tétravalents dans des grossesses multiples n'a été publiée.

Concernant les recommandations, la HAS recommande la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte à partir de la 20^e semaine d'aménorrhée et avant la 36^e semaine d'aménorrhée afin d'augmenter le transfert transplacentaire passif des anticorps maternels et d'assurer une protection optimale du nouveau-né. La vaccination pendant la grossesse peut se faire avec un vaccin trivalent ou tétravalent selon la disponibilité. La HAS recommande que le vaccin contre la coqueluche soit effectué pour chaque grossesse. En l'absence de vaccination chez la femme enceinte pendant la grossesse, la vaccination est recommandée :

- pour la mère en post-partum immédiat, avant la sortie de la maternité ;
- pour l'entourage du nouveau-né (parents, fratrie, grands-parents etc.), au plus tard à la naissance de l'enfant.

La HAS indique que la vaccination contre la coqueluche de la femme enceinte peut être effectuée en même temps que la vaccination contre la grippe saisonnière et/ou la Covid-19.

La HAS souligne que le calendrier vaccinal des nourrissons doit être suivi conformément aux recommandations en vigueur, que la mère ait été vaccinée ou non pendant la grossesse.

J'ai fini la présentation et je donne la parole au Président.

Pierre Cochat, Président.- Merci pour cette présentation très complète. C'est vrai que c'est un peu une attitude gagnant-gagnant pour laquelle la France avait un peu de retard. Je suis content que l'on soit arrivé à cette conclusion. Il y a peut-être des questions ou des commentaires pour les chefs de projet ou pour Elisabeth.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai une question. Pour la coqueluche, je voulais savoir quel était le tableau général. Est-ce que ces nouvelles recommandations visent à peaufiner des niches ou est-ce que, comme pour la rougeole, il y a un problème global de baisse de garde compte tenu d'un R0 extrêmement élevé et de contestations vaccinales sociétales ?

Élisabeth Bouvet, Présidente de la CTV.- Nous ne sommes pas dans le même contexte que pour la rougeole. La question de la coqueluche, c'est que ce n'est pas un très bon vaccin, que l'immunité conférée par la vaccination n'est pas très durable, et qu'on n'arrivait pas à obtenir une bonne adhésion et à avoir une bonne couverture vaccinale chez les mères.

Ce qui était recommandé en France jusqu'à présent, c'est le cocooning, qui est assez imparfait parce que cela supposerait de revacciner les mères et de vérifier qu'elles soient correctement vaccinées, mais avec toujours ce problème que la vaccination coqueluche a une durabilité qui n'est pas bonne.

La seule façon d'être sûr que la mère soit protégée et donc que l'enfant à naître soit protégé, c'est de la vacciner pendant la grossesse. C'est un concept relativement récent et qui s'est imposé dans des pays, notamment au Royaume-Uni, depuis quelques années. Cela avait un peu étonné au départ parce que c'est un peu paradoxal. Depuis longtemps, on évitait en général de vacciner pendant la grossesse, mais finalement il n'y a aucune contre-indication à le faire.

Nous avons mis un certain temps à prendre en compte ces recommandations et à observer que c'était particulièrement efficace car nous avions toujours ce petit reliquat, alors qu'en France la vaccination coqueluche chez l'enfant est très bien faite. On a une très bonne couverture vaccinale, mais les enfants sont vaccinés à partir de l'âge de 2 mois, donc ils sont protégés seulement à partir de l'âge de 2 mois à peu près, ce qui fait qu'on ne leur permettait pas d'être protégés pendant les premières semaines de vie. Or, c'est là qu'ils risquent de faire des formes graves.

C'est simplement cela. Ce n'est pas dans un contexte de remise en question de la vaccination puisque pour la coqueluche, en tout cas chez l'enfant, la couverture vaccinale est excellente.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Merci, c'est très clair.

Pierre Cochard, Président.- Merci beaucoup. François Lacoïn ?

François Lacoïn, membre de la CT.- Merci pour votre exposé. J'ai une remarque et une question. Je n'ai pas l'impression que cette notion de vaccination pendant la grossesse soit bien connue et bien perçue auprès des généralistes. Je ne l'ai pas vue tellement en pratique dans mon cabinet, pourtant nous suivons des femmes enceintes en médecine générale. Nous en suivons même pas mal.

Je n'ai pas l'impression que la pratique, en tout cas pour l'instant, soit tout à fait la réalité. Je ne sais pas comment il faut communiquer, mais il y aurait probablement quelque chose à faire en termes de communication par rapport à cela, me semble-t-il. C'est ma première remarque.

Ma question est la suivante. Inévitablement, nous avons des patients qui nous disent posent des questions. Ils nous disent « vous me parlez de la coqueluche, il faut le faire, je le

comprends », même si ce n'est pas très efficace, vous l'avez dit, mais ils demandent pourquoi il faut les revacciner pour la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite alors qu'actuellement les femmes sont relativement vaccinées.

Le rappel des 25 ans est relativement bien fait, on leur explique que c'est bon pour 20 ans et que la prochaine vaccination sera à 45 ans, et voilà qu'elles font des enfants entre 25 et 35 ans et qu'on leur dit que pour la première, la deuxième et la troisième grossesse on va leur faire du trivalent ou du tétravalent. Je comprends tout à fait, mais du coup il y a une problématique de communication d'une part et une certaine ambiguïté perçue par un certain nombre de femmes, bien sûr pas par toutes.

Il y a également une question qui est de savoir pourquoi il n'y a pas un vaccin coqueluche monovalent. Pourquoi faut-il refaire les autres et y a-t-il un risque, un inconvénient à refaire un tétravalent à des femmes qui vont avoir un, deux ou trois enfants dans une période de temps limitée de cinq ou six ans ? Je ne pense pas, mais la question va inévitablement nous être posée.

Élisabeth Bouvet, Présidente de la CTV. - Effectivement, votre remarque est tout à fait juste. Pourquoi n'y a-t-il pas de monovalent ? Il n'y en a pas et quand vous interrogez les firmes, elles ne souhaitent pas faire de monovalent. Il n'y a pas de projet, il n'y a pas de possibilité d'avoir des vaccins monovalents, donc nous sommes obligés de recommander de faire une vaccination trivalente ou quadrivalente. On pourrait aller plus vers les trivalents que vers les quadrivalents, puisqu'il y a quand même des valons sans poliomyélite. C'est une vraie question. Disons que pour le moment nous faisons avec ce que nous avons, donc nous avons fait la recommandation avec ce que nous avons.

L'autre chose concernant la vaccination pendant la grossesse en France, c'est que la communication à son sujet est peut-être insuffisante, et en tout cas les professionnels de santé ne sont pas très familiers des vaccinations pendant la grossesse.

Je vous donne une information d'hier et qui m'a fait plaisir. Nous avons eu la CTV et une des sage-femmes qui représente la profession à la CTV nous a fait savoir que la recommandation de vacciner contre la coqueluche pendant la grossesse, qui est très récente, était très bien acceptée en obstétrique et dans les maternités et qu'il y avait une réelle adhésion parce qu'il y a eu une sensibilisation. Depuis quelques années, dans les maternités, il y a une sensibilisation importante à ce défaut de vaccination coqueluche, donc c'est une mesure qui recueille une adhésion importante, semble-t-il. D'ailleurs nous avons recueilli une étude qui montrait une bonne acceptabilité, même s'il y en a eu d'autres en France qui n'ont pas été publiées.

Après, en dehors de l'acceptabilité, je suis d'accord avec vous, il faut que cela se mette en place. Cela suppose qu'il y ait une meilleure disponibilité des vaccins dans les maternités pour qu'on puisse le faire sur place quand les femmes viennent consulter.

Au niveau des généralistes, pour celles qui sont suivies en ville et qui ont leur généraliste, cela suppose qu'il y ait une meilleure connaissance de cela. Effectivement, cela suppose de la communication et de l'information. Je suis d'accord avec vous sur le fait qu'un tétravalent ou un trivalent, cela paraît un peu surprenant, et à chaque grossesse cela fait beaucoup.

Néanmoins, toutes les études montrent que c'est ce qui est le plus efficace donc nous en sommes là pour l'instant.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Dominique ?

Dominique Luton, membre de la CT.- En tant qu'obstétricien, pratiquant régulièrement, c'est sûr que la question du monovalent est une question phare, mais malheureusement, Madame Bouvet l'a expliqué, il n'y a pas de monovalent donc il faut faire sans. Il faut faire avec le reste. Clairement, la coqueluche est un vrai casse-tête puisque nous devons le prendre en compte en préconceptionnel, il n'y a pas beaucoup de consultations préconventionnelles malheureusement, et il y a beaucoup de femmes qui passaient à travers les mailles du filet.

Une fois que la grossesse est lancée, on ne sait pas toujours si elle a été vaccinée ou pas, parfois même avec l'histoire des carnets de santé qu'elles n'ont pas toujours. Sur un plan de santé publique, cela simplifie beaucoup les choses de pouvoir les vacciner pendant la grossesse et c'est ce qu'il faut leur expliquer, surtout pour la période périnatale immédiate, en termes de protection.

Je pense qu'en termes de communication, au niveau du Collège des sages-femmes et du Collège des gynécologues obstétriciens, en particulier avec les travaux d'Olivier Picone, on appuie beaucoup pour faire passer le message qu'il est absolument indispensable, au même titre que la grippe et le Covid, de vacciner les femmes enceintes au moment opportun.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Dominique Tregoures ?

Dominique Tregoures, membre de la CT.- J'avais la même question sur l'histoire de revacciner avec un tétravalent. Je me demandais si faire une sérologie aurait un intérêt et pourrait éviter certaines revaccinations systématiques.

Élisabeth Bouvet, Présidente de la CTV.- Non, pour plusieurs raisons. Pour la coqueluche, il n'y a pas vraiment de corrélat de protection. On ne connaît pas le test sérologique qui permettrait de définir si la personne est protégée ou non, donc on ne peut pas compter sur une sérologie.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons une dernière question de Jean-Pierre.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est un peu la même remarque. En l'absence de registre, quels sont les moyens pour suivre l'efficacité de ce programme et savoir qui a été vacciné chez les femmes enceintes ? Est-ce que la CTV demande à ce que soit mis en place, dans le cadre du futur espace « Mon Espace Santé », un vrai registre en France ?

Élisabeth Bouvet, Présidente de la CTV.- Oui, bien sûr. Nous sommes toujours demandeurs à ce qu'il y ait une traçabilité numérique des vaccinations en général, donc je pense que dans le dossier numérisé de la femme enceinte, sera indiquée la vaccination pendant la grossesse de même que les autres vaccinations.

Normalement, c'est quelque chose qui doit se mettre en place dans les mois qui viennent, je n'ose pas dire dans les semaines qui viennent. On nous a parlé de cet été. Je suis d'accord avec vous, il est absolument évident que c'est un point crucial d'avoir cette traçabilité et de pouvoir

en plus, si la vaccination n'a pas été faite, faire en sorte que le professionnel de santé qui a accès à cet espace puisse corriger les choses et proposer la vaccination qui n'a pas été faite.

Nous attendons cela. Nous sommes sûrs que c'est en cours, mais cela prend pas mal de temps. Merci de cette intervention, mais je pense que nous pouvons le répéter, je pense que les choses sont lancées.

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet avait un commentaire.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est plus pour compléter la discussion. Déjà, initialement, dans son avis de 2005, la commission avait recommandé à ce qu'un vaccin monovalent soit produit dans le cadre de la stratégie de cocooning, donc c'est un débat qui ne date pas d'aujourd'hui.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup pour vos contributions. Nous allons maintenant voter.

(Élisabeth Bouvet quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si vous avez des commentaires ou des questions complémentaires. Le Bureau proposait de valider la place dans la stratégie thérapeutique à la suite de la CTV et la population cible.

Nous ne réglerons pas le problème du multivalent. J'avais posé ce problème en CTV. Actuellement, il n'est pas soluble et il ne l'est dans aucun pays. Tous les pays sont confrontés exactement au même problème, avec même un avantage qui est que du coup, la couverture vaccinale des autres valences est renforcée.

Par contre, nous proposons de maintenir le SMR, l'ASMR et l'ISP qui existaient auparavant, c'est-à-dire un SMR important, une ASMR IV et un ISP bien sûr dans la mesure où c'est une vaccination.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai une question sur l'effet blunting sur les autres vaccins contenus dans le tétravalent. Cela a-t-il un impact important ? Ils nous ont dit qu'a priori, non.

Pierre Cochat, Président.- J'ai retenu de la CTV qu'il était plutôt favorable parce qu'il y a souvent une sous-vaccination, une sous-protection, mais le chef de projet a peut-être des données plus précises.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- L'effet blunting a été observé notamment sur la valencequeluche et diphtérique, mais ils n'ont pas noté d'incidence au niveau clinique. Là où le bât blesse, c'est qu'il n'y a pas de corrélat de protection en termes de taux d'anticorps qui permettrait une protection minimale chez le nourrisson, donc il est difficile de se prononcer sur cet effet. Même s'il est présent, a priori, les données sont rassurantes vis-à-vis des autres pays européens, notamment le Royaume-Uni, dont la stratégie est mise en place depuis dix ans.

Sur la question du SMR et de l'ASMR, j'ajoute aussi qu'il n'y a pas forcément de revendication du laboratoire mais je pense que le laboratoire a mal formulé sa demande.

Réglementairement, il s'agit quand même d'une extension d'indication d'AMM, puisque l'EMA s'est prononcée en 2020 pour l'extension dans l'immunisation passive du nourrisson. Réglementairement, la commission doit donc se prononcer sur le niveau de SMR et d'ASMR. Je ne pense pas qu'il faille se baser sur l'ASMR IV, qui est une ASMR IV dans le cadre de l'indication d'un rappel diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite.

Pierre Cochat, Président.- J'entends bien, mais nous n'avons pas non plus tellement d'argument pour mettre une autre ASMR. Je ne sais pas ce qu'en pense la commission, mais ce qui se discuterait, c'est une ASMR III et non pas une ASMR V, et dans les éléments dont nous avons discuté je ne vois pas ce qui pourrait amener vers une ASMR III. Néanmoins, je suis tout à fait ouvert. Je suis d'accord que l'argument, ce n'est pas une ASMR IV « comme ». Je suis d'accord là-dessus. C'est une autre indication puisque nous étions dans une situation de rappel et là non. C'est une autre démarche épidémiologique.

Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai une question pour les pédiatres. On a bien compris que la vaccination visait à apporter des anticorps au nourrisson dans les deux premiers mois. Existe-t-il des immunoglobulines spécifiques, voire polyvalentes, qui ont à peu près le même effet que les anticorps qui sont transmis par la mère quand l'enfant est malade ?

Pierre Cochat, Président.- Je ne fais pas de réponse scientifique parce que je n'ai pas travaillé le sujet mais en tout cas, cela ne se fait pas. Les immunoglobulines polyvalentes, dans cette situation, ne sont pas utilisées.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cher Albert, la vaccination est une bien meilleure stratégie que l'immunothérapie passive.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais on pourrait effectivement se dire que pendant les deux premiers mois de la vie, où les enfants ne sont pas encore vaccinés, on pourrait utiliser une immunisation.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Systématique ?

Pierre Cochat, Président.- Non, en situation de pontage, par exemple, mais ce n'est pas pratiqué.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Finalement, pour revenir à ce que Pierre disait sur l'ASMR III, s'il n'y a pas d'étude comparative, on a montré l'efficacité mais après tout on aurait pu le comparer avec des immunoglobulines quand des enfants sont malades pour voir si finalement, la durée d'hospitalisation est plus courte, s'il y a des complications, s'ils vont en réanimation.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais ce n'est pas pratiqué et ce ne serait pas la même population puisque ce ne serait pas la même population cible. On ne pourrait pas comparer.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Ce n'est pas la même stratégie, Albert. Dans le cas de l'immunoglobuline, on est plutôt dans le cadre d'un traitement curatif. Là, nous sommes dans la prévention. C'est comme si vous demandiez une comparaison versus les macrocytes quand

on a une infection à coqueluche. On n'est pas vraiment dans la même stratégie, et là nous sommes dans un contexte de recrudescence de la coqueluche, ce qui impose d'adapter nos stratégies pour éviter d'accroître cette recrudescence de la pathologie. Cette pathologie est contrôlée au niveau mondial globalement, mais nous avons quand même une recrudescence de plus en plus.

Pierre Cochat, Président.- Cela reste une pathologie gravissime chez le petit nourrisson, pour laquelle il y a encore des morts. Certes il y en a très peu mais il y a encore des morts, et mourir de coqueluche en 2022, ce n'est pas acceptable.

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'est inadmissible.

Pierre Cochat, Président.- Élisabeth ?

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- C'était pour rediscuter sur l'ASMR. C'est vrai que pour le coup, c'est une stratégie assez innovante de vacciner la mère pour ne protéger que l'enfant. D'une certaine façon c'est ce qu'il se passe, puisque c'est le passage transplacentaire passif des anticorps, avec une efficacité qui semble quand même correcte. On n'a pas de comparaison, mais à partir du moment où de toute façon on recommandera de vacciner les femmes enceintes, on ne pourra plus faire d'études comparatives. Il y aura une adhésion assez forte. En effet, c'est pour l'enfant donc les mères seront beaucoup plus disposées à prendre un « risque ».

J'ai un peu la même remarque que le chef de projet et Thierno. Nous en avons discuté hier. Je trouve que garder l'ASMR IV, qui avait été retenue pour un schéma vaccinal qui n'a rien à voir, est peut-être un peu faible.

Pierre Cochat, Président.- Je partage totalement l'argument avec toi. Nous n'avons pas d'argument pour mettre une ASMR IV. Encore une fois, ce n'est pas du tout du « comme ». Je trouvais que nous n'avons pas beaucoup d'éléments de démonstration pour passer à une ASMR III. J'aurais très envie de passer à une ASMR III parce que cette stratégie me plaît beaucoup.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Nous avons les données d'efficacité qui ont quand même été présentées.

Pierre Cochat, Président.- Oui, avec un hazard ratio qui est très bon. C'est 0,22 ou quelque chose comme cela.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Nous avons quand même un ratio très élevé, en termes d'efficacité.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous n'avons rien sur la mortalité, quand même.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Pour la mortalité, c'est difficile pour un vaccin comme celui-ci de demander des données, parce qu'on ne va pas laisser mourir les nourrissons. Il y a des antibiotiques que l'on peut leur donner. Dans un essai clinique, demander des résultats d'efficacité avec un impact sur la mortalité, je pense que cela va être compliqué. Vu le faible

nombre de décès en France et la possibilité de traiter par des antibiotiques, on aura du mal à le démontrer.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Il faudrait la mortalité, il faudrait les suites neurologiques.

Pierre Cochat, Président.- Oui, la lourdeur de la réanimation aussi.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- C'est cela que nous aurons, parce qu'il y a un acharnement en réanimation pédiatrique. Je parle d'acharnement dans le bon sens du terme. Sur la mortalité, il y a trop peu de cas pour que l'on arrive à montrer des choses. Par contre, il nous faudrait des données d'efficacité sur le nombre de passages en réanimation, la lourdeur de la réanimation, les séquelles de la réanimation, etc., mais à partir du moment où c'est recommandé en prophylaxie, maintenant c'est terminé, nous n'aurons plus ces données-là.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je suis d'accord avec toi. J'avoue que je ne me ferais pas pousser beaucoup pour donner une ASMR III.

François Lacoïn, membre de la CT.- Les données que nous avons de morbidité sont à deux et trois mois. Or, Élisabeth Bouvet nous a dit que la vaccination était efficace à partir de six mois. Le vaccin à deux mois et à quatre mois protège à partir de six mois donc en fait, nous avons des données un peu incomplètes, je trouve, pour dire que l'on est efficace. Que se passe-t-il entre trois, quatre et cinq mois ? Nous n'avons pas de données là-dessus donc je trouve que c'est un peu limite.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Les formes graves surviennent chez le tout petit nourrisson, essentiellement dans les deux premières semaines de vie. C'est cela l'intérêt d'avoir une vaccination per-partum.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Le problème est que la vaccination est faite à partir de l'âge de deux mois chez le nourrisson et qu'entre zéro et deux mois, il n'y a pas de vaccination actuellement. Du coup, c'est là où la mortalité est la plus forte, entre zéro et trois mois, et c'est une stratégie qu'il faut combler un « trou dans la raquette » puisque de zéro à deux mois, nous n'avons rien pour le moment.

Comme le disait Élisabeth Bouvet, finalement, la vaccination à partir de deux mois repose sur un schéma posologique de trois doses à deux mois, quatre mois et six mois. Effectivement, l'efficacité réelle du vaccin chez le nourrisson se mesure à partir de six mois. C'est pour cela qu'il ne se sont que des données chez la femme enceinte vaccinée versus la femme enceinte non vaccinée.

François Lacoïn, membre de la CT.- Il n'y a pas de dose à six mois.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, pardon.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est deux mois, quatre mois et onze mois. La vaccination anglaise est suffisamment convaincante. Non ? Cela fait dix ans.

Pierre Cochat, Président.- Pour résumé, avec cette vaccination, on comble le trou que l'on avait et qui correspond d'une part à une fréquence non négligeable, et d'autre part à la gravité la plus importante. On regrette simplement qu'on ne le fasse que maintenant, c'est tout.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Parce que nous sommes souvent en retard en France par rapport à l'Angleterre.

Pierre Cochat, Président.- Pas pour tout, mais pour cela, c'est sûr.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'ajoute une précision. C'est quand même un dossier de vaccin et il est rare d'avoir des données d'efficacité en vie réelle sur des vaccins. Je vous rappelle le dossier BEXSERO dans l'infection à méningocoque B. C'est une comparaison sauvage, mais le dossier reposait uniquement sur des données d'immunogénicité. Il n'y avait aucune donnée d'efficacité en vie réelle, et pourtant on lui a accordé une ASMR II.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai. Serge a une question.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est pour replacer la valorisation dans le benchmark des autres. Il y a un élément de réponse qui a été donné mais je ne me rappelle plus. Pour quel type de vaccin était l'ASMR II ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'était pour BEXSERO.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Moi, une ASMR II ne me semble pas déraisonnable.

Pierre Cochat, Président.- Moi non plus. Je vous avoue que j'évolue dans ce sens. Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Nous avons bien compris que le problème était celui des hospitalisations, mais les hospitalisations en pédiatrie courante, ce n'est pas la même chose qu'en réanimation. Y a-t-il un effet sur les hospitalisations en réanimation aussi ? On ne peut pas l'avoir sur les décès, mais au moins, on sait à quoi correspond la réanimation.

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si nous avons cela.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vais vérifier, mais je ne crois pas que nous ayons cela.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je m'excuse, mais c'est écrit dans le rapport. Cela doit être en page 16. De 1996 à 2013, il y avait 2 524 cas de coqueluche. Il y en a 18 % qui ont été admis dans une unité de soins intensifs et 37 sont décédés. Depuis mars 2016, les choses ont un peu changé. C'est en pages 16 et 17 du rapport HAS.

Pierre Cochat, Président.- En plus, sur un plan épidémiologique, le fait de vacciner plus d'adultes permet aussi de contaminer moins d'enfants. Ce n'est pas la portée essentielle, mais c'est un effet collatéral favorable.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Il y a un papier d'Américains qui compare le cocooning avec la vaccination pendant la grossesse et qui dit que cela diminue de façon statistique le passage en réanimation. On passe de 35 % à 22 %. Ils avaient étudié cela et c'était efficace apparemment. Il y a une étude qui est un peu ancienne, nord-américaine, qui dit cela.

« La vaccination pendant la grossesse a permis de prévenir plus de cas de coqueluche et de décès chez le nourrisson que le cocooning, 33 % par rapport à 20 % pour ce qui est des cas de coqueluche, et 49 % par rapport à 16 % pour ce qui est des décès par coqueluche des nourrissons. »

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Je vais vous l'envoyer.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous passions au vote sur le SMR, l'ASMR et l'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 22 votants. Nous avons 22 voix pour une reconnaissance d'ISP. Nous avons 22 voix pour un SMR important, 21 voix pour une ASMR III et 1 voix pour une ASMR IV. Nous pouvons adopter sur table, si cela vous convient.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est une bonne idée.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Peut-être que nous faisons la demande de mise à disposition d'un monovalent ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, nous pouvons réitérer. Pour information, le dossier REPEVAX sera rappelé pour qu'il soit examiné par la commission puisque c'est le seul concurrent à BOOSTRIXETRA, pour éviter qu'il n'y ait qu'un seul produit sur le marché.

Pierre Cochat, Président.- D'ailleurs, je n'avais pas posé la question hier. S'agit-il des mêmes valences ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.