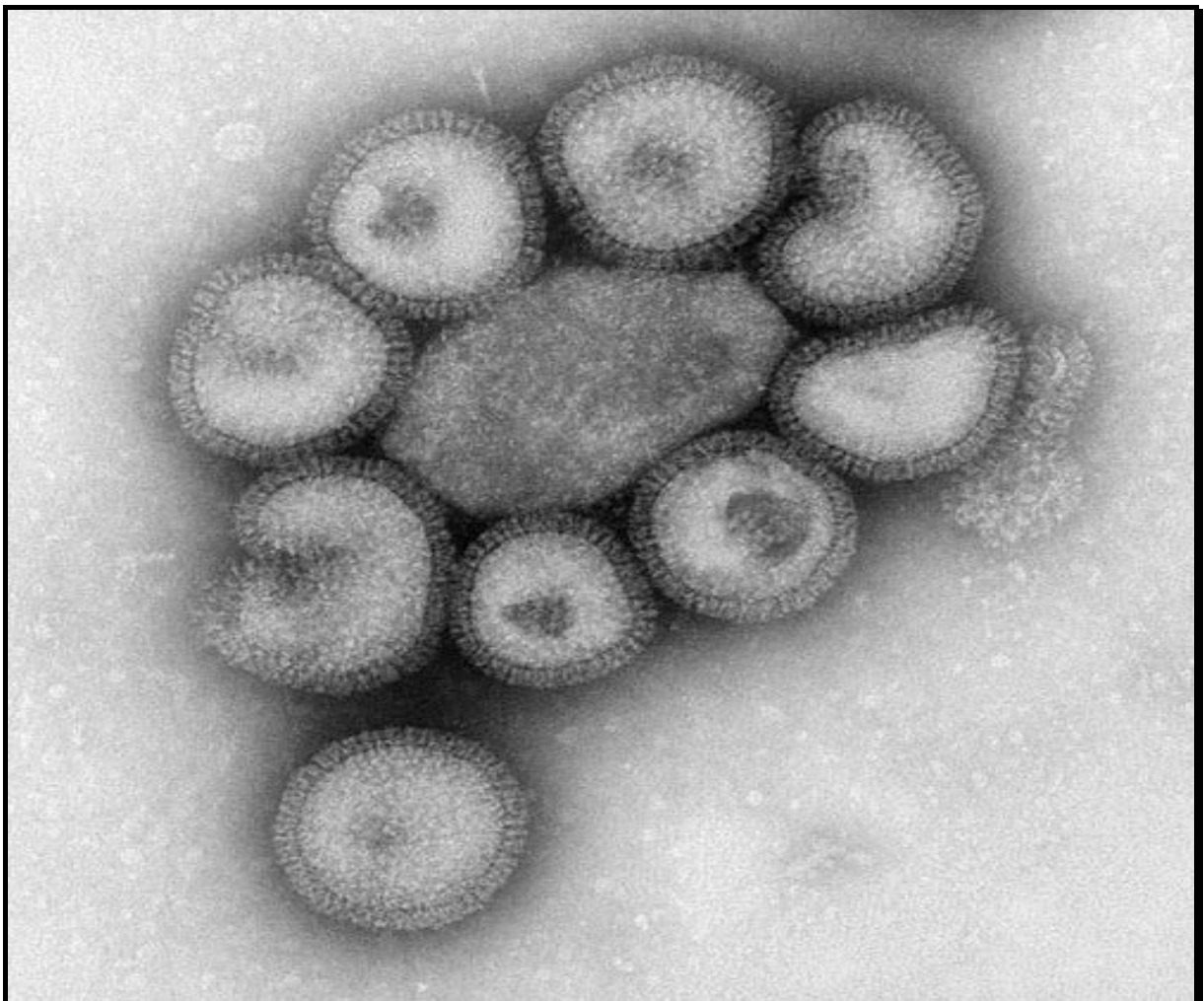


**GROUPE DE TRAVAIL SUR LA PERTINENCE DE L'UTILISATION  
D'UN VACCIN DIRIGE CONTRE LE VIRUS GRIPPAL A(H5N1)**

**HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE  
COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS**

**RAPPORT DU 27 AOUT 2008**



**GROUPE DE TRAVAIL SUR LA PERTINENCE DE L'UTILISATION  
D'UN VACCIN DIRIGE CONTRE LE VIRUS GRIPPAL A(H5N1)**

**HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE (HCSP)  
COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS (CTV)**

**Composition du groupe de travail :**

Brigitte Autran, immunologiste (CTV)

Jean-Louis Bensoussan, médecin généraliste, GROG

Jean Beytout, médecin infectiologue (CTV)

Isabelle Bonmarin, médecin épidémiologiste, InVS

Fabrice Carrat, médecin épidémiologiste, Inserm 444, réseau Sentinelles

Marianne Fleury, médecin urgentiste

Daniel Floret, pédiatre réanimateur (président du CTV)

Sabine Henry, direction générale de la santé

Daniel Lévy-Bruhl, médecin épidémiologiste, InVS (CTV)

Bruno Lina, virologiste, CNR des virus influenza France Sud

Pascale Maisonneuve, médecin, Afssaps (Commission spécialisée sécurité sanitaire du HCSP)

Jean-Claude Manuguerra, virologiste, président du Comité de lutte contre la grippe et du groupe de travail HCSP/CTV

Isabelle Morer, médecin, Afssaps (CTV)

Anne Mosnier, médecin épidémiologiste, GROG

Elisabeth Nicand, microbiologiste, service de santé des armées (CTV)

Catherine Olivier-Weil, pédiatre

Olivier Patey, médecin infectiologue

Christian Perronne, infectiologue (président de la Commission spécialisée sécurité sanitaire du HCSP)

Dominique Peyramond, médecin infectiologue

Pierre Veyssier, médecin interniste

Sylvie van der Werf, virologiste, CNR des virus influenza France Nord

Le groupe de travail mis en place regroupait les experts du Comité de lutte contre la grippe.

Début des travaux : mars 2008, six réunions.

## **SOMMAIRE**

**LISTE DES ABREVIATIONS** (page.5)

**LETTRE DE MISSION DU HCSP AU PRESIDENT DU GROUPE DE TRAVAIL** (page 6)

**PREAMBULE** (page 8)

**LA MENACE PANDEMIQUE** (page 10)

### **1. Rappels sur les virus influenza et la grippe**

- 1.1. Les virus influenza
- 1.2. La grippe : épidémies et pandémies

### **2. Les virus A(H5N1)**

- 2.1. Généralités sur les virus aviaires
- 2.2. L'épizootie à A(H5N1)

### **3. Les cas de grippe aviaire à A(H5N1)**

### **4. Conclusion**

**LES MOYENS DE LUTTE CONTRE UNE PANDEMIE GRIPPALE** (page 17)

### **1. Sur le plan animal**

### **2. Sur le plan humain**

- 2.1. Les antiviraux
- 2.2. La vaccination

**MODELISATION DE L'IMPACT DE LA VACCINATION SUR UNE PANDEMIE GRIPPALE : REVUE DE LA LITTERATURE** (page 20)

### **1. Résumé des principaux travaux de modélisation sur l'impact de différentes interventions, incluant la vaccination, sur la pandémie**

### **2. Etudes publiées après 2006**

### **3. Conclusion sur l'intérêt d'une vaccination par un vaccin prépandémique**

**LES VACCINS PREPANDEMIQUES ET PANDEMIQUES** (page 27)

### **1. Généralités**

### **2. Enregistrement des vaccins prépandémiques et pandémiques**

- 2.1. Vaccins pandémiques prototypes ("*Mock-up*" *pandemic vaccines*)
- 2.2. Vaccins prépandémiques

### **3. Développement du vaccin PREPANDRIX®**

- 3.1. Immunogénicité
- 3.2. Données des études précliniques réalisées chez le furet
- 3.3. Données de tolérance
- 3.4. Conclusion sur le PREPANDRIX®

## **LES PROFESSIONNELS ET LES POPULATIONS LES PLUS EXPOSEES AU RISQUE A CE JOUR (page 33)**

**1. Professionnels de la filière avicole et leur famille**

**2. Professionnels de santé et de secours**

**3. Autres considérations sur le risque professionnel**

## **PROPOSITIONS DU GROUPE DE TRAVAIL HCSP/CTV (page 36)**

### **CONCLUSION (page 37)**

### **REFERENCES (page 38)**

### **ANNEXES**

**Annexe 1** : Phases de l'OMS et situations du plan national de prévention et de lutte contre une pandémie grippale (page 40)

**Annexe 2** : Vaccins contre la grippe saisonnière, vaccins pré-pandémiques et pandémiques (page 41)

**Annexe 3** : Risque de transmission à l'Homme des virus influenza aviaire - AFSSA 2002 (page 43).

**Annexe 4** : Avis du HCSP relatif à la menace de pandémie grippale, pertinence de l'utilisation d'un vaccin pré-pandémique dirigé contre le virus grippal A(H5N1), séance du 5 septembre 2008 (page 44)

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AFSSA</b>	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
<b>AFSSET</b>	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>CHMP</b>	<i>Committee for Human Medicinal Products</i>
<b>CSHPF</b>	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
<b>CTV</b>	Comité technique des vaccinations
<b>EMEA</b>	Agence européenne du médicament ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FAO</b>	Food and Agriculture Organisation
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GMT</b>	Moyenne géométrique des titres en anticorps ( <i>geometric mean titres</i> )
<b>HA</b>	Hémagglutinine
<b>HCSP</b>	Haut Conseil de la santé publique
<b>IHA</b>	Inhibition de l'hémagglutination
<b>IN</b>	Inhibiteurs de la neuraminidase
<b>InVS</b>	Institut de veille sanitaire
<b>OIE</b>	Office international des épizooties
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>NA</b>	Neuraminidase
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>SN</b>	Séroneutralisation

# LETTRE DE MISSION AU PRESIDENT DU GROUPE DE TRAVAIL CTV/HCSP



## Haut Conseil de la santé publique

*Paris, le 19 mai 2008*

### **Commission spécialisée sécurité sanitaire Comité technique des vaccinations**

Réf : 08/237/DF/BT/SF

Dossier suivi par Béatrice TRAN  
Tél. 01 40 56 79 53  
Mél. [beatrice.tran@sante.gouv.fr](mailto:beatrice.tran@sante.gouv.fr)

Monsieur,

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi le 23 avril 2008 par le Directeur général de la santé d'une demande d'avis relative à la stratégie de vaccination contre la grippe à virus pandémique.

Les informations fournies par les laboratoires pharmaceutiques concernés sur les vaccins pré-pandémique A(H5N1) et pandémique en cours de développement, indiquent que pour deux vaccins disponibles, des doses d'antigène beaucoup plus faibles que celles du vaccin saisonnier, combinées à un nouvel adjuvant, permettraient d'élargir l'intensité et le spectre de la réponse immunitaire induite. Ces deux vaccins sont en attente de la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la vaccination pré-pandémique A (H5N1).

La stratégie de vaccination visant à prévenir et lutter contre une pandémie grippale peut ainsi être précisée en fonction des données scientifiques et épidémiologiques disponibles.

Je vous remercie d'organiser et de présider un groupe de travail ayant pour objectif d'élaborer des recommandations sur la pertinence et, le cas échéant, le moment de l'utilisation d'un vaccin pré-pandémique dirigé contre le virus grippal A (H5N1). Concernant les groupes de personnes pour lesquelles cette vaccination serait préconisée, les recommandations seront établies en tenant compte de la gravité potentielle de la maladie.

Le groupe sera composé des personnes compétentes que vous aurez réunies à cet effet, parmi lesquelles peuvent se trouver des experts extérieurs au HCSP. Il pourra juger de l'opportunité de la nécessité de recourir à des auditions ou à des avis extérieurs.

Le Dr Sabine HENRY, médecin inspecteur de la santé publique en charge du dossier au bureau « risques infectieux et politique vaccinale » de la direction générale de la santé, assurera le suivi des travaux de ce groupe.

Je vous remercie de me transmettre un rapport, assorti de ses conclusions sous la forme d'un avis, au plus tard pour le 10 juin 2008. Le rapport et l'avis, après

validation par le CTV, seront adressés au président de la commission spécialisée sécurité sanitaire du Haut Conseil de la santé publique pour être validé par le HCSP.

Vous remerciant de votre engagement sur ce dossier, je vous prie d'agréer, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Pr Daniel FLORET

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Daniel Floret', written in a cursive style.

M. Jean-Claude MANUGUERRA  
CIBU – Bât 59 – Darré  
Institut Pasteur  
25-28 rue du docteur ROUX  
75 724 PARIS cedex 15

## PREAMBULE

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 utilisés en prévention de la grippe saisonnière chez l'Homme, en France comme dans les autres pays d'Europe, sont des vaccins injectables inactivés préparés à partir de virus cultivés sur œufs de poule embryonnés, fragmentés, inactivés, purifiés et concentrés. Ils sont composés soit d'antigènes de surface du virus grippal, soit de virion fragmenté. Leur composition est actualisée à chaque saison en raison de l'évolution antigénique des virus grippaux.

Il apparaît essentiel de disposer d'un vaccin contre le virus pandémique le plus rapidement possible, et en quantité aussi importante que possible, la couverture de l'ensemble de la population étant souhaitable dès la déclaration d'une pandémie. Le vaccin utilisable au moment de la pandémie devra comporter dans sa composition la souche responsable. Ce qui impliquera un délai de plusieurs mois entre le début de la pandémie, dans quelque région du monde qu'il s'agisse, et la mise à disposition des premiers lots de vaccin pandémique.

Dans l'attente de la disponibilité de ce vaccin, *des vaccins à usage prépandémique* dits « *prépandémiques* » ont été développés à partir des souches A(H5N1) actuellement en circulation. Par définition, ce type de vaccin 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<sup>1</sup>.

Ainsi, les producteurs de vaccins contre la grippe sont en phase de préparation des formulations du vaccin de type prépandémique A(H5N1) et pandémique. Pour cela, il est nécessaire d'apporter des informations relatives à un vaccin monovalent, dans un contexte de ressource inéluctablement limitée, en œufs notamment et en capacité industrielle. Pour rappel, la capacité théorique de production mondiale annuelle de doses de vaccins trivalents (comportant 15 µg d'antigène/souche) est de 450 à 500 millions en 2007 et de 590 millions en 2008<sup>2</sup>.

La direction générale de la santé a mandaté un groupe d'experts afin de suivre le développement des vaccins prépandémiques A(H5N1) et pandémiques par les différentes laboratoires pharmaceutiques producteurs.

Depuis avril 2006, ce groupe, composé de membres de l'ex-Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), du Comité technique des vaccinations (CTV) et de la Cellule de lutte contre la grippe, examine les dossiers scientifiques et auditionne individuellement chacun des laboratoires. Après chaque audition, une synthèse est faite par le groupe sur l'appréciation du travail et des projets présentés, ainsi que sur l'état d'avancée des travaux.

Il est nécessaire de préciser qu'un décret procédant à la création du Comité de lutte contre la grippe a été signé le 25 juillet 2008 par le Premier ministre. En effet depuis la disparition du CSHPF dont ils étaient un groupe de travail, en droit, aucun texte n'affirmait l'existence de la Cellule de lutte contre la grippe et du groupe auditionnant les laboratoires pharmaceutiques producteurs de ces vaccins.

---

<sup>1</sup> Un clade est un groupe de virus génétiquement proches entre eux.

<sup>2</sup> Chiffres annoncés lors de la conférence « *Options for control of flu* » à Toronto, en juin 2007.



L'objectif de ce décret était l'officialisation de ces deux groupes d'expertise. À travers les individus, le lien avec le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) perdure dans la mesure où ce Comité comprend des membres du HCSP ainsi que du CTV.

A l'issue des présentations de 2008, des informations solides et complémentaires sur les vaccins contre la grippe aviaire en cours de développement ont été apportées par rapport aux auditions de l'année précédente. Il existe en effet des avancées notables dans la connaissance de la réponse immunitaire humorale et cellulaire (en termes de nature, de durée et d'intensité) pour deux des quatre laboratoires auditionnés. Ces laboratoires utilisent des doses d'antigène beaucoup plus faibles que celles du vaccin saisonnier. Ces doses d'antigène, combinées à de nouvelles classes d'adjuvants, permettent d'élargir l'intensité et le spectre de la réponse immunitaire induite et constituent des résultats positifs.

Les données disponibles à ce jour ont permis à un vaccin prépandémique d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès de l'EMA (*European Medicines Agency*), le 14 mai 2008, dans l'indication « immunisation active contre le sous type A(H5N1) du virus de la grippe » chez le sujet de 18 à 60 ans.

En conséquence, il a été demandé au HCSP et au CTV d'élaborer des recommandations sur la pertinence et, le cas échéant, le moment de l'utilisation d'un vaccin prépandémique dirigé contre le virus grippal A(H5N1). Les recommandations doivent être établies en tenant compte du niveau de risque de la pandémie, du degré d'exposition au virus, de la gravité potentielle de la maladie selon le terrain et du rôle des personnes dans l'épidémiologie de la maladie.

Le groupe de travail HCSP/CTV mis en place regroupait les experts du Comité de lutte contre la grippe (c'est-à-dire les membres de l'ex-Cellule de lutte contre la grippe et ceux du groupe auditionnant les laboratoires pharmaceutiques producteurs de vaccins prépandémiques A(H5N1) et pandémiques).

Les propositions du groupe de travail et les recommandations du HCSP/CTV sur la pertinence de l'utilisation d'un vaccin prépandémique dirigé contre le virus grippal A(H5N1) sont présentées dans le présent rapport.

# LA MENACE PANDEMIQUE

## 1. Rappels sur les virus influenza et la grippe

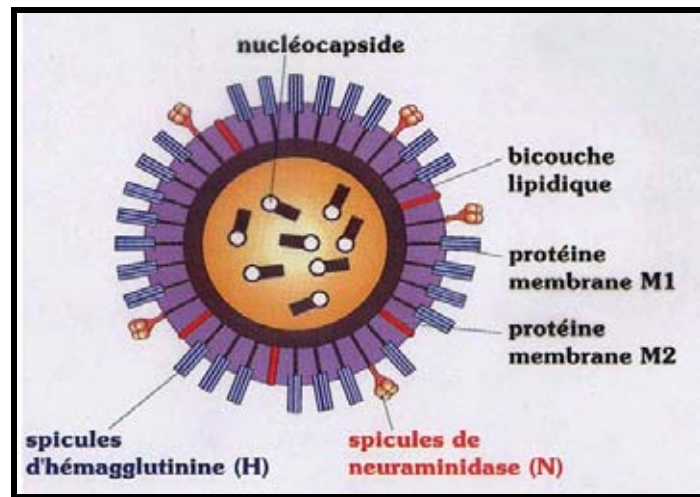
### 1.1. Les virus influenza

Les virus grippaux appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* (nom évoquant leur affinité pour le mucus) et sont répartis en trois genres (dits types) : *Influenzavirus A, B* et *C*.

La structure des virus influenza de type A (figure 1) est caractérisée par :

- un ARN monocaténaire divisé en huit fragments correspondant chacun à un gène ;
- une nucléocapside pelotonnée sous une enveloppe membranaire (ou *peplos*) ;
- une membrane interne, tapissant la face interne de l'enveloppe, composée de deux protéines de membrane M1 et M2 ;
- des spicules, portées par l'enveloppe, correspondant aux glycoprotéines externes : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA)<sup>3</sup>. Ces dernières structures jouent un rôle important dans la multiplication virale.

**Figure 1** : Structure des virus influenza



Une nomenclature officielle des virus grippaux a été définie dès les années 1970. Les souches sont classées suivant le type du virus A, B ou C, puis l'hôte d'origine est indiqué pour les souches d'origine non humaine, puis l'origine géographique, le numéro de la souche, l'année d'isolement et le sous-type d'HA et de NA pour les virus de type A.

Exemples :

- pour une souche humaine : A/ Singapore/1/57 (H2N2)
- pour une souche aviaire : A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1).

L'hémagglutinine et la neuraminidase subissent des modifications antigéniques de deux sortes : mineures (ou glissements) et majeures (appelées « cassures » ou « sauts antigéniques ») résultant de modifications génétiques (tableau I).

<sup>3</sup> Plusieurs types moléculaires d'HA ou de NA ont été décrits à ce jour (16 pour HA et 9 pour NA), tous rencontrés chez les oiseaux. Seuls certains existent chez l'Homme.

Les capacités de mutation de ces virus expliquent leur évolution permanente et comment un virus d'origine aviaire peut s'adapter à un nouvel hôte et devenir ainsi l'agent potentiel d'une pandémie. Seuls les virus de type A sont susceptibles d'entraîner des pandémies.

**Tableau I** : Les variations antigéniques des virus influenza humains

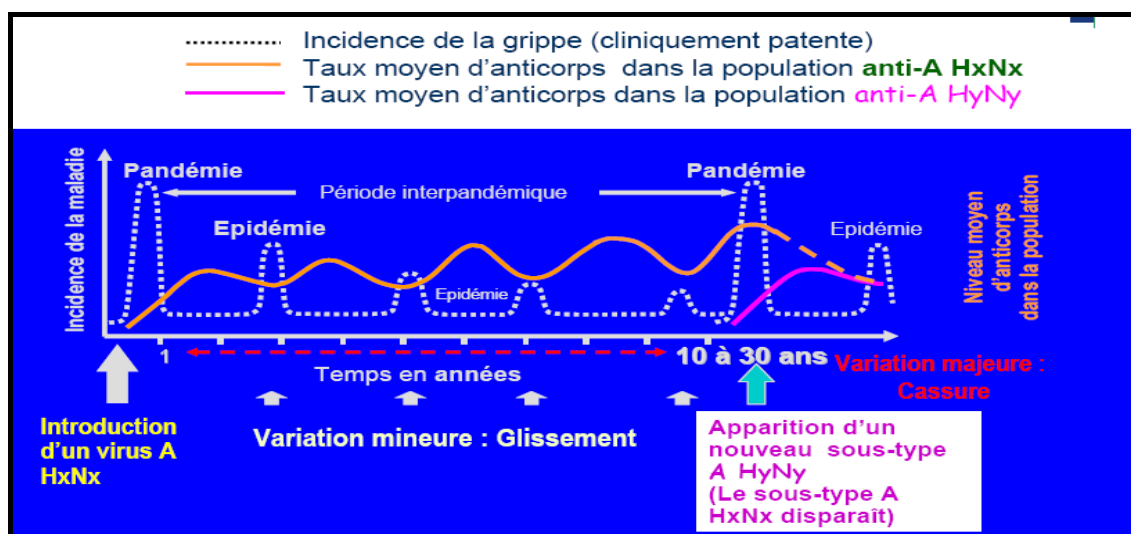
	<b>Cassures</b>	<b>Glissements</b>
<b>Types</b>	<b>Type A</b>	<b>Types A et B</b>
Mécanisme	Réassortiment de gènes (virus animaux) Changements majeurs des gènes de NA et HA	Mutations ponctuelles Dérives antigéniques progressives
Modifications antigéniques	<i>Majeures</i>	<i>Mineures</i>
<b>Conséquences</b>		
Taxonomiques	Apparition de nouveaux sous-types A	Apparition de nouveaux variants
Immunitaires	Pas d'immunité croisée entre deux sous-types A	Immunité croisée partielle entre deux variants consécutifs
Epidémiologiques	<i>Pandémies</i>	<i>Epidémies annuelles</i>

## 1.2. La grippe : épidémies et pandémies

En dehors des épidémies saisonnières annuelles, la grippe peut se manifester sous forme de pandémie<sup>4</sup>. Une pandémie grippale correspond à 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 du virus grippal de type A, résultant d'une modification génétique majeure, contre lequel la population mondiale n'est pas protégée.

La figure 2 présente les événements intervenant en période « interpandémique », période caractérisée par des épidémies de grippe saisonnière, associées ou non à des modifications mineures du virus A(HxNx), et précédant la survenue d'une nouvelle pandémie liée à l'émergence d'un nouveau sous-type A (HyNy) [1].

**Figure 2** : Relation temporelle entre pandémies et épidémies de grippe



<sup>4</sup> PAN (tous) DEMOS (peuple): qui frappe tout le monde.

La grippe fait partie des maladies ayant marqué l'histoire. De tous temps, elle semble avoir été une maladie courante puisque, depuis Hippocrate, on retrouve dans la mémoire des sociétés la trace d'épidémies pouvant être rattachées à des épisodes grippaux. En 1357 à Florence, le nom d'« *influenza* » est donné pour la première fois à cette maladie alors bien identifiée dans son caractère saisonnier (« *influenza di freddo* » influence du froid ou « *influenza di stelle* », influence de l'étoile ?). La première description clinique précise date de 1510 (fréquence des pneumonies et gravité pour les femmes enceintes ou les personnes âgées sont mentionnées).

D'autres épisodes ont été rapportés au cours des siècles suivants. Ainsi, l'hiver 1889-1890 fut marqué par une pandémie sévère qui affecta un pourcentage important de la population mondiale avec une mortalité élevée chez les enfants et les personnes âgées.

Les trois grandes pandémies du XX<sup>e</sup> siècle (tableau II) ont permis de commencer à appréhender les mystères de la grippe et notamment la compréhension des mécanismes de variations des virus influenza.

La « grippe espagnole », qui débuta dans une première vague en 1918, a touché le monde entier et fut une des pandémies les plus meurtrières<sup>5</sup>, au point d'avoir eu un impact durable sur la démographie d'un pays comme la France. Les pandémies suivantes ont été beaucoup moins sévères.

**Tableau II** : Les pandémies grippales au cours des deux derniers siècles [2]

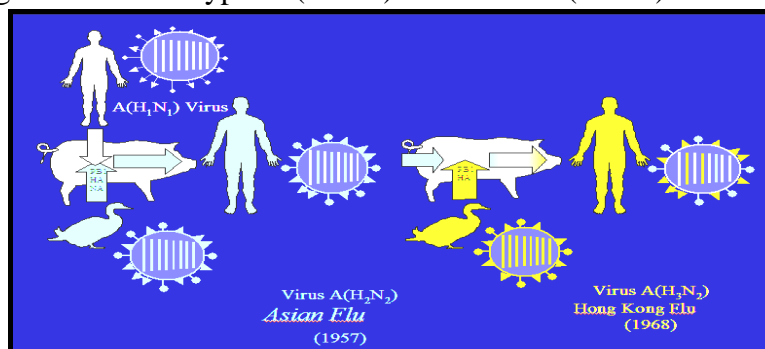
Année	Sous type	Décès (millions)	Origine géographique
1889	H2N2	6	Europe
1898	H3N2	0,5	Europe
<b>1918</b>	<b>H1N1</b>	<b>40</b>	<b>Europe ⇒ « grippe espagnole »</b>
1957	H2N2	4	Asie ⇒ « grippe asiatique »
1968	H3N2	2	Asie ⇒ « grippe de Hong Kong »
1977	H1N1	?	Asie (laboratoire)

Même si l'on ne sait pas encore comment se serait effectué le passage à l'Homme, il est admis que le virus de la grippe espagnole a une origine aviaire, même partielle.

Les virus associés aux deux pandémies suivantes, l'"Asiatique" de 1957 et celle de "Hong Kong" de 1968, résultent d'évènements de réassortiments génétiques mêlant des gènes de virus aviaires à ceux des virus alors en circulation chez l'Homme, à l'occasion d'une co-infection d'une espèce intermédiaire entre l'oiseau et l'Homme: le porc (Figure 3). Cette espèce intermédiaire pourrait bien être la poule ou la dinde, comme le suggèrent les épisodes de grippe de poulet à Hong Kong en 1997 et plus récemment depuis 2003/2004 au Vietnam et en Thaïlande.

<sup>5</sup> Les estimations disponibles sur le site de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) indiquent qu'au moins 40 millions de personnes sont décédées.

**Figure 3** : Emergence des sous-types A(H2N2) en 1957 et A(H3N2) en 1968



Une fois que la propagation internationale démarre, les pandémies apparaissent comme étant le fait d'un virus qui se propage très rapidement par la toux ou les éternuements. En outre, les sujets infectés peuvent excréter des virus avant l'apparition de symptômes ce qui ne fait qu'aggraver le risque de propagation internationale par des voyageurs asymptomatiques utilisant les transports aériens.

La gravité de la maladie et le nombre de décès provoqués par un virus pandémique varient beaucoup et ne peuvent être connus avant l'émergence du virus. Au cours des précédentes pandémies, les taux d'attaque se situaient entre 25 et 35 % de l'ensemble de la population. Dans les meilleures conditions, en supposant que le nouveau virus provoque une pathologie bénigne, on pourrait tout de même enregistrer un nombre estimatif de décès dans le monde situé entre 2 et 7,4 millions (projection établie à partir des données obtenues au cours de la pandémie de 1957). Avec des virus plus virulents, les projections donneraient des bilans beaucoup plus élevés.

Ainsi, une pandémie selon son mode d'expression clinique pourrait provoquer une augmentation considérable et subite du nombre de personnes, notamment dans des tranches d'âge inattendues, nécessitant ou demandant un traitement médical ou hospitalier, en submergeant les services de santé.

Un absentéisme élevé peut également se produire conduisant à la désorganisation socio-économique locale du fait de l'interruption de services essentiels au fonctionnement de l'Etat (police, transports, chaînes alimentaires ou communications par exemple).

## 2. Les virus A(H5N1)

### 2.1. Généralités sur les virus aviaires

L'influenza aviaire<sup>6</sup> est une maladie infectieuse de l'animal provoquée par un virus du genre *Influenzavirus A*. Toutes les souches hautement pathogènes étaient, à ce jour, des virus A appartenant notamment aux sous-types H5 et H7.

Cette infection peut toucher presque toutes les espèces d'oiseaux, sauvages ou domestiques. Fortement contagieuse, surtout chez les poulets et les dindes, elle peut entraîner une mortalité extrêmement élevée, en particulier dans les élevages industriels. Les virus de l'influenza aviaire infectent parfois d'autres espèces animales, notamment le porc.

<sup>6</sup> La terminologie adoptée dans ce document est la suivante : « influenza aviaire » s'applique aux infections chez l'oiseau et « grippe aviaire » à celle chez l'Homme.

Les canards domestiques et sauvages, chez lesquels l'infection est le plus souvent asymptomatique (excrétion d'importantes quantités de virus sans les signes de la maladie), pourraient jouer un rôle important dans la dissémination du virus en servant de réservoir silencieux. Ils pourraient perpétuer la transmission à d'autres oiseaux, ce qui ajoute un autre niveau de complexité aux efforts de lutte.

Lorsque les virus circulent dans les populations d'oiseaux, des variations génétiques peuvent apparaître dans certaines souches, généralement en quelques mois, et les virus deviennent alors hautement pathogènes. C'est pour cela que la présence de ces virus chez les oiseaux est toujours un sujet de préoccupation, même si les premiers signes d'infection sont bénins.

Le risque majeur représenté par les virus aviaires, et notamment A(H5N1), est qu'ils s'adaptent à l'Homme et qu'une transmission interhumaine s'installe.

Le virus peut s'adapter de deux façons : soit en mutant progressivement, soit en se réassortant avec une souche virale humaine. Ce réassortiment pourrait survenir chez un hôte intermédiaire (porc) ou chez l'Homme à l'occasion d'une co-infection. Une souche réassortante ou qui aurait muté acquiert le potentiel de transmission interhumaine. Le risque de dissémination devient alors important, compte tenu de l'absence d'immunité de la population mondiale vis-à-vis de cette nouvelle souche.

Il est à noter qu'il existe des centaines de souches virales d'influenza aviaire mais seuls certains virus [A (H5N1), A (H7N2), A (H7N3), A (H7N7), A (H9N2) et A(H7N10)] sont connus, à ce jour, pour avoir provoqué des infections chez l'Homme<sup>7</sup>.

## 2.2. L'épizootie à A(H5N1)

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 démontrant sa capacité à infecter des humains<sup>8</sup>. Les cas recensés chez l'Homme ont cessé suite à la destruction rapide de l'intégralité de la population de volailles de Hong Kong.

Le 12 décembre 2003, une souche virale de type A(H5N1) hautement pathogène a été identifiée en République de Corée, suite à des décès en nombre de volailles dans des élevages industriels de Séoul, et signalée à l'OIE (Office international des épizooties). Depuis cette date, on assiste à des flambées épizootiques brutales et massives d'influenza aviaire parmi les populations d'oiseaux.

Entre 2003 et 2004, trois pays, la Thaïlande, la Chine et le Vietnam ont notifié à l'OMS des cas de grippe aviaire (46 cas). La maladie est restée confinée, aux animaux et à l'Homme, en Asie du Sud-est jusqu'au milieu de l'année 2005, période à laquelle le virus a élargi son aire d'extension à travers l'Asie centrale jusqu'en Europe, en Afrique et au Moyen-Orient.

Ainsi, depuis le début de l'épizootie et à ce jour, soixante-deux pays ont notifié des infections chez des oiseaux sauvages ou d'élevage. Pour l'année 2007 par exemple, trente pays, dont cinq nouveaux (Bangladesh, Bénin, Ghana, Arabie Saoudite et Togo), ont eu au moins un foyer. Les pays d'endémie sont l'Indonésie, le Bangladesh, le Pakistan, la Chine et l'Afghanistan en Asie et l'Égypte et probablement le Nigeria en Afrique.

---

<sup>7</sup> A(H7N2) aux Etats-Unis en 2002 et 2003, A (H7N3) en Colombie Britannique en 2004, A(H7N7) aux Pays-Bas en 2003, A(H9N2) à Hong Kong en 1999 et 2003 et A(H10N7) en Egypte en 2004.

<sup>8</sup> Dix-huit cas humains ont été recensés, dont six décès.

À l'exception de quelques foyers chez les oiseaux sauvages (surtout à Hong Kong et en Europe), la plupart des foyers ont touché des espèces domestiques : poules, dindes, oies, canards et cailles.

Il est à noter que l'infection par le virus a également été identifiée chez un chien en Thaïlande, et chez des chats domestiques en Allemagne, en Autriche, en Roumanie, en Irak et en Indonésie. Des infections chez des félins avaient déjà été identifiées en Asie en 2003-2004. Aucun de ces cas n'a été à l'origine d'une transmission documentée à l'Homme. Une infection a également été documentée chez des mustélinés (vison et fouine) en Allemagne et en Suède. Ces animaux sauvages très sensibles aux virus de la grippe se sont probablement infectés en mangeant des cadavres d'oiseaux porteurs du virus.

Au total, ces flambées épizootiques massives d'influenza aviaire qui ont démarré en Asie du Sud-est en 2003 sont les plus importantes et les plus graves jamais enregistrées (plusieurs millions d'animaux sont morts). En effet, jamais auparavant dans l'histoire de cette maladie, autant de pays n'avaient été touchés en même temps et avec des pertes aussi importantes.

### 3. Les cas de grippe aviaire à A(H5N1)

De 2003 au 12 août 2008, des cas de grippe aviaire ont été notifiés à l'OMS par quinze pays parmi ceux ayant signalé des foyers d'influenza aviaries (Tableau III).

**Tableau III** : Cas humains de grippe aviaire, par pays et par année<sup>9</sup>

Country	2003		2004		2005		2006		2007		2008		Total	
	cas	décès	cas	décès	cas	décès	cas	décès	cas	décès	cas	décès	cas	décès
Azerbaïdjan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	8	5
Bangladesh	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Cambodge	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	0	0	7	7
Chine	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	3	3	30	20
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Egypte	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	7	3	50	22
Indonésie	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	18	15	135	110
Iraq	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	3	2
République démocratique du Laos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
Myanmar*	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Niger	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Pakistan	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	3	1
Thaïlande	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	25	17
Turquie	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	5	5	106	52
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	34	26	385	243

\* Ex-Birmanie

*La date de la dernière mise à jour de la fiche OMS est le 19 juin 2008.*

<sup>9</sup> Cf. site OMS : [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2008\\_06\\_19/en/print.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_06_19/en/print.html)

Le nombre total des cas inclut le nombre de décès. L'OMS ne rapporte que les cas confirmés biologiquement selon sa définition. Toutes les dates se réfèrent au début des signes.

Le tableau clinique de « grippe aviaire » est marqué par une infection respiratoire aiguë sévère, d'évolution souvent fatale. L'infection peut également prendre d'autres formes cliniques (digestives ou neurologiques, par exemple), voire être asymptomatique. Pour la plupart des cas humains décrits à ce jour, la transmission s'est effectuée essentiellement lors de contacts fréquents et intensifs avec des sécrétions respiratoires et des déjections d'animaux infectés. La plupart de ces cas ont frappé des enfants et des jeunes adultes en bonne santé.

Une quarantaine d'épisodes de cas groupés familiaux ont été décrits depuis le début de l'épidémie, impliquant au total une centaine de cas confirmés et douze pays<sup>10</sup>. Il s'agit dans la majorité des situations de cas avec une exposition commune à de la volaille malade.

Une transmission interhumaine limitée, liée à des contacts étroits et répétés au sein de groupes familiaux, a été documentée dans quatre épisodes distincts survenus en Indonésie, en Chine, au Pakistan et en Thaïlande. Aucun de ces quatre épisodes n'a donné lieu à une transmission communautaire secondaire. L'hypothèse d'une susceptibilité génétique des familles concernées a été évoquée.

Les études réalisées après la survenue des derniers épisodes de transmission interhumaine (Chine et Pakistan) confirment que la souche de virus A(H5N1) garde des caractéristiques strictement « aviaires » (la souche n'a donc pas acquis les mutations qui lui permettraient d'être plus facilement transmissible de personne à personne).

#### 4. Conclusion

Une pandémie peut se déclencher quand trois conditions sont remplies :

- Emergence d'un nouveau sous-type de virus influenza A ;
- Infection de l'Homme par ce virus ;
- Propagation interhumaine aisée et durable.

Dans le cas du virus A(H5N1), les deux premières conditions sont remplies : il s'agit d'un nouveau virus pour l'Homme (auparavant, ces virus n'ont jamais circulé largement chez l'Homme) et d'un virus qui a infecté quelques centaines de sujets. Toutes les conditions sont donc réunies pour une pandémie sauf une : la transmission interhumaine efficace et durable du virus. Le risque de voir un virus A(H5N1) acquérir cette capacité subsistera aussi longtemps que des occasions d'infection de sujets humains existent. Ces occasions, à leur tour, subsisteront aussi longtemps que le virus continue de circuler chez les oiseaux, ce qui pourrait durer plusieurs années.

Toutefois, à ce jour, la transmission entre individus est limitée à de très courtes chaînes épidémiologiques en « cul de sac », le virus n'étant pas correctement adapté à l'Homme pour permettre une transmission interhumaine efficace.

Le facteur de risque majeur de contracter la maladie est l'exposition aux oiseaux essentiellement, vivants ou morts dans des zones infectées par le virus.

Selon l'OMS, le niveau d'alerte pandémique reste inchangé (c'est-à-dire « phase 3 » : infection humaine par un nouveau virus sans transmission interhumaine ou avec des cas rares et isolés liés à des contacts rapprochés).

---

<sup>10</sup> Cf. site InVs : [http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe\\_dossier/default.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_dossier/default.htm)



Aujourd'hui, la probabilité de survenue d'une pandémie est élevée sans qu'il soit possible de prédire le sous-type viral qui la déclencherà, sa date de survenue et son intensité.

La persistance de la circulation du virus A(H5N1) fait craindre l'émergence d'un virus grippal pandémique qui en serait issu.

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

## LES MOYENS DE LUTTE CONTRE UNE PANDEMIE GRIPPALE

### 1. Sur le plan animal

L'origine du virus A(H5N1) étant animale, seul le contrôle de l'épizootie protégerait l'Homme du risque de pandémie. En réalité, aucune mesure de contrôle n'est possible pour les espèces sauvages.

Les mesures recommandées pour contrôler les foyers d'influenza aviaire portent sur les élevages d'animaux domestiques et consistent en une mise en quarantaine des foyers animaux identifiés, puis leur abattage immédiat ainsi que celui des animaux potentiellement exposés. Afin d'éviter une contamination de ferme à ferme, il est nécessaire d'appliquer rigoureusement la limite des mouvements et des procédures de décontamination du matériel utilisé dans ces fermes (vêtements, voitures...).

Une conférence internationale, sous l'égide de l'OMS, de l'OIE et de la FAO s'est tenue en juillet 2005 afin de statuer sur les mesures nécessaires pour prévenir la transmission du virus. Les principales recommandations insistaient sur la nécessité d'élever les différentes espèces animales séparément, en évitant notamment tout contact entre les volailles et les porcs, de mener de larges campagnes de vaccination sur ces animaux dans les zones à haut risque de transmission, et d'encourager les éleveurs à signaler les cas suspects d'influenza aviaire aux autorités<sup>11</sup>.

### 2. Sur le plan humain

Le risque de pandémie grippale est pris en compte par les pays de la Communauté européenne, et notamment par la France qui dispose d'un plan national de lutte élaboré dans la perspective d'un tel événement (<http://www.grippeaviaire.gouv.fr>).

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) [3, 4] ;
- L'utilisation de produits de santé, notamment les antiviraux et la vaccination.

#### 2.1. Les antiviraux

La réflexion sur l'utilisation des antiviraux est fonction des données scientifiques et épidémiologiques actuelles.

- Les antiviraux sont destinés en priorité au *traitement curatif*. Les stocks actuels en France sont aujourd'hui supérieurs aux recommandations de l'OMS par pays et permettent la « sanctuarisation » d'un stock de 12 à 15 millions d'équivalents traitements d'inhibiteurs de la neuraminidase (IN)<sup>12</sup> réservé à un usage curatif.
- L'utilisation préventive des IN, en prophylaxie post-exposition, pourra être envisagée par décision des autorités de santé dans certains cas (contrôle d'une zone à l'origine de la

<sup>11</sup> Cf. site OIE : [http://www.oie.int/eng/info\\_ev/en\\_AI\\_avianinfluenza.htm](http://www.oie.int/eng/info_ev/en_AI_avianinfluenza.htm)

<sup>12</sup> C'est-à-dire oseltamivir (Tamiflu®) et zanamivir (Relenza®).

pandémie, protection des membres d'un foyer d'un malade ou des personnels de santé exposés sans protection adéquate, etc.).

- Concernant la prophylaxie des intervenants de première ligne (dès que le virus pandémique est en circulation dans une région), une durée de prophylaxie correspondant à l'AMM européenne de ces molécules est retenue. Cette durée pourrait permettre l'installation d'une immunité protectrice vis-à-vis du virus pandémique, ceci ne pouvant être aujourd'hui assuré. En cas d'échec individuel de cette stratégie, dès l'apparition de symptômes évocateurs, ces professionnels devront recevoir un traitement curatif.

Au total, il faut rappeler que la stratégie d'utilisation en prophylaxie des antiviraux, proposée par les experts du Comité de lutte contre la grippe, varie en fonction des phases et n'est jamais généralisée à l'ensemble de la population.

- Enfin, il est important de noter que :
  - Chez de jeunes enfants, l'existence d'un vide thérapeutique chez les moins d'un an, réel en période de grippe saisonnière, risque d'être préoccupant en période pandémique. Le rapport bénéfice/risque de la prescription d'IN dans cette population est peu connu ;
  - L'impact de l'utilisation à grande échelle des IN, notamment chez l'enfant, n'est pas connu compte tenu de leur utilisation limitée en Europe ;
  - L'impact de la prescription d'IN sur la prévention des complications et sur la létalité, sur la transmission «intrafamiliale» ou en collectivité du virus et sur la durée de la contagiosité reste à démontrer ;
  - La recherche d'une efficacité optimale de ces molécules sur la souche pandémique, pourrait rendre nécessaire l'utilisation de doses plus élevées, d'une voie d'abord parentérale ou d'un traitement prolongé pour la prise en charge des malades ;
  - Les 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 l'utilisation des antiviraux en prophylaxie.

## 2.2. La vaccination

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. Il apparaît essentiel de disposer d'un vaccin contre le virus pandémique le plus rapidement possible et en quantité aussi importante que possible, la couverture de l'ensemble de la population étant souhaitable dès la déclaration d'une pandémie.

Le vaccin utilisable au moment de la pandémie devra comporter dans sa composition la souche en circulation responsable de celle-ci. Le choix de cette souche conditionnera l'efficacité du vaccin. Ce vaccin dit « pandémique » ne pourra donc être développé que lorsque la souche pandémique aura été isolée, génétiquement modifiée et transmise aux industriels producteurs (phase 5 ou 6 de l'OMS<sup>13</sup>). 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.

---

<sup>13</sup> Cf. la nomenclature des phases de pandémie grippale de l'OMS présentée en annexe 1.

Pour anticiper sur le délai de disponibilité des vaccins pandémiques, des vaccins dits « pré-pandémiques » ont été développés à partir des souches de clade 1 et 2 actuellement en circulation, les souches [A/Vietnam/1194/2004(H5N1)] et [A/Indonesia/05/2005(H5N1)]<sup>14</sup>.

Le développement des vaccins pré-pandémiques était nécessaire afin de démontrer l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin monovalent, leur potentiel (ajout et nature de l'adjuvant, dose d'antigène) et leurs modes d'administration (doses, nombres d'injections, etc.).

---

<sup>14</sup> La souche A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) est une souche de clade 1 et la souche A/Indonesia/05/2005 (H5N1) de clade 2.

## MODELISATION DE L'IMPACT DE LA VACCINATION SUR UNE PANDEMIE GRIPPALE : REVUE DE LA LITTERATURE (JUILLET 2008)<sup>15</sup>

En réponse à la demande de la direction générale de la santé au Comité de lutte contre la grippe relative aux recommandations d'utilisation des vaccins pré-pandémiques A(H5N1), une synthèse de la littérature a été entreprise afin d'étudier l'impact d'une vaccination sur une pandémie grippale.

Dans un premier temps, un résumé des synthèses antérieures a été réalisé en insistant sur les données concernant la vaccination. Dans un second temps, une mise à jour des derniers travaux publiés a été réalisée en utilisant *Pubmed* et les mots clés suivants : Computer Simulation, Vaccines, Influenza, Human.

### 1. Résumés des principaux travaux de modélisation sur l'impact de différentes interventions, incluant la vaccination, sur la pandémie

**Germann *et al.*** [5] a étudié l'effet de la vaccination sur la pandémie à partir d'un modèle stochastique après 200 simulations.

Deux scénarios de distribution des vaccins ont été envisagés : soit une distribution aléatoire dans la population générale, soit une distribution commençant auprès des enfants, les derniers vaccins pouvant être donnés aux adultes. Seuls les sujets éligibles et asymptomatiques ont été vaccinés.

Deux scénarios de production ont été envisagés : la production rapide d'un vaccin faiblement efficace et la production retardée d'un vaccin efficace. Ce dernier nécessite deux doses. Son efficacité contre l'infection est de 70 % (50 % pour les 65 ans et plus) et son efficacité pour réduire la contagiosité est de 80 %. Le vaccin faiblement efficace nécessite une dose. Son efficacité contre l'infection est de 30 % et son efficacité pour réduire la contagiosité est de 50 %. Seul ce vaccin permettrait une vaccination avant le début de la pandémie. Le taux de production est de 4, 10 ou 20 millions de doses par semaine, et débute deux mois avant jusqu'à deux mois après la survenue du premier cas. La production maximale est limitée à 50, 100, 250 ou 400 millions de doses. Les analyses de sensibilité ont porté sur le délai de mise en place de la stratégie vaccinale.

Sans mesure de contrôle et avec un  $R_0$  à 1.9, le virus pandémique diffuserait en foyers, survenant à travers tous les Etats-Unis dans les zones à forte densité de population pendant 24 jours avant que l'arrivée de la pandémie sur le territoire ne soit reconnue. Le taux d'attaque clinique cumulatif serait de 43 % et le pic surviendrait 85 jours après la survenue du premier cas. L'activité serait maximale pendant deux mois avec 100 000 nouveaux malades par jour. L'équipe américaine conclut à l'efficacité de certaines mesures de contrôle isolément mises en œuvre pour réduire le taux d'attaque à moins de 10% tant que le  $R_0$  ne dépasse pas 1.9. Parmi ces mesures, la vaccination de la population avec un vaccin pré-pandémique faiblement efficace (30 %) permettrait de réduire le taux d'attaque en dessous de 10 % si le vaccin est rapidement produit et distribué ; si on fait l'hypothèse que les enfants seront le principal réservoir de virus, cette stratégie vaccinale devient d'autant plus intéressante qu'elle est ciblée sur eux.

---

<sup>15</sup> Ce chapitre a été rédigé par Isabelle Bonmarin, Fabrice Carrat et Daniel Lévy-Bruhl.

Les analyses de sensibilité ont été faites avec un  $R_0$  à 1.6. La stratégie vaccinale est d'autant plus efficace que le taux de production et que le stock maximal de production sont élevés. Il est nettement préférable de vacciner les enfants. Une vaccination large avec le vaccin faiblement efficace a plus d'impact sur la réduction du taux d'attaque qu'avec le vaccin plus efficace mais donné à deux fois moins de personne (même sans tenir compte des 4-6 semaines nécessaires pour obtenir une forte réponse après une stratégie à deux doses).

Une augmentation du  $R_0$  au-delà de 1.9 rend nécessaire la mise en œuvre simultanée de plusieurs stratégies. L'association d'une vaccination rapide à l'aide du vaccin faiblement efficace et de distanciation sociale peut permettre le contrôle de la pandémie (taux d'attaque <10 %). Il est à noter que si la vaccination ciblée des enfants ( $\leq 18$  ans) et la fermeture des écoles (de la crèche aux lycées) sont des interventions à recommander, leur association ne permet pas un gain cumulatif dans le contrôle de la pandémie. Cependant, la vaccination des enfants a l'avantage de réduire le coût sociétal lié à la fermeture des écoles et à la nécessité de faire garder les enfants à la maison.

L'équipe américaine conclut que selon leur modèle et les hypothèses faites sur ses paramètres, un stock de vaccin pré-pandémique couplé à la capacité de produire rapidement un vaccin pandémique à partir de souches humaines est la meilleure stratégie pour contrôler une pandémie. Ces efforts nécessitent d'être associés à une capacité de distribution d'au moins 10 millions de doses par semaine pour un pays comme les Etats-Unis. Pour un  $R_0 > 1.9$ , les mesures barrières seront capitales pour réduire la diffusion du virus et permettre la production et la distribution suffisamment précoce d'un stock conséquent de vaccins.

Dans leurs travaux, appliqués aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne, **Fergusson et al** [6] ont considéré des valeurs de  $R_0$  variant de 1.4 à 2.0 et ont comparé les conclusions pour des valeurs de  $R_0$  modérées (1.7) et élevées (2.0).

L'efficacité du vaccin pré-pandémique contre l'infection est de 30 % et le vaccin réduit la contagiosité et la probabilité pour ceux infectés de devenir malade par respectivement 30 % et 50 %.

L'efficacité du vaccin pandémique contre l'infection est de 70 % et le vaccin réduit la contagiosité et la probabilité pour ceux infectés de devenir malade par respectivement 30 % et 50 %. La protection démarre deux semaines après la vaccination. La couverture vaccinale est de 90 %.

Sans mesure de contrôle, les taux d'attaque cliniques cumulatifs en Grande-Bretagne, pour ces deux valeurs de  $R_0$ , seraient respectivement de 28 % et 34 % et le taux d'attaque quotidien au moment du pic serait de 1,4 % et 2,1 %. Le pic surviendrait environ deux mois après la survenue du premier cas. En faisant l'hypothèse de sept jours d'arrêt de travail par malade, le pic de prévalence d'absentéisme dans la population serait de 10 % pour un  $R_0$  modérée (1.7).

La vaccination avec une seule dose de vaccin pandémique a un impact important si elle est démarrée dans les deux mois après le début de la pandémie (réduction du TA de 34 % à 13 % ou moins) et si 1 % de la population est vacciné chaque jour. Cet impact disparaît presque totalement si la vaccination démarre quatre mois après l'émergence de la pandémie. Si deux doses à un mois d'intervalle sont nécessaires pour assurer la même protection, la vaccination devrait démarrer un mois plus tôt pour avoir un impact comparable. Un stock de vaccin pré-pandémique d'une efficacité moindre (réduction de 30 % de la réceptivité) couvrant 20 % de la population pourrait réduire de façon substantielle la transmission, surtout si la

vaccination débute par les enfants (0-16 ans). La vaccination en priorité des personnes âgées avec un vaccin prépandémique aurait le plus faible impact sur la transmission.

Dans la réalité, une combinaison de stratégies sera mise en place. Ferguson *et al.* présentent une trentaine de combinaisons. Le tableau IV montre la sensibilité de différents paramètres épidémiologiques à l'ajout d'une vaccination prépandémique. Par exemple, la stratégie 2 associe la quarantaine de 50 % des foyers familiaux, la fermeture de 10 % des lieux professionnelles et la fermeture de 99 % des frontières aériennes. Elle n'entraîne aucune déplétion du stock d'antiviraux et permet pour un  $R_0$  à 2, une baisse du taux d'attaque de 34 % obtenu sans mesure de contrôle à 28 %. Le taux d'attaque au moment du pic passerait de la même manière de 2,1 % à 1,1 %. L'arrivée du pic serait décalée de 34 jours. Enfin, l'ajout aux mesures de contrôle précitées d'une vaccination démarrant au quatrième mois de la pandémie permettrait de descendre le taux d'attaque cumulatif à 26 %. Dans le scénario 2 exposé ci-dessus, le taux d'attaque cumulatif passe de 28 % à 23 %, soit 18 % de baisse quand on ajoute une prévacination de 10 % de la population.

La vaccination prépandémique permet de faire baisser le taux d'attaque cumulatif et le taux au moment du pic et ce d'autant plus que la couverture vaccinale augmente.

La vaccination pandémique démarrant quatre mois après le début de la pandémie n'a d'effet sur le taux d'attaque cumulatif que pour des valeurs faibles du  $R_0$  (1.7) et si elle est associée à d'autres mesures de contrôle.

**Table IV :** Impact d'un scénario sans mesure de contrôle et de six différentes combinaisons d'interventions sur les 220 jours d'une pandémie en Grande-Bretagne

Stratégies		Antiviral		Distanciation		Restriction des mouvements		Conséquences sur la pandémie à 220 jours après le premier cas									
		Traitement des cas (%)	Quarantaine des foyers familiaux (%)	Fermeture des lieux professionnels (%)	Fermetures des frontières (%)	Prévaccination (%)	Stock AV (% de la population couverte)		TA cumulatif (%)		TA au moment du pic (%)		Délai dans l'arrivée du pic (jours)		TA cumulatif (%) si vaccin pandémique disponible au 4eme mois avec 1% de vaccinés/jour		
								R <sub>0</sub>									
1								2.0	1.7	2.0	1.7	2.0	1.7	2.0	1.7	2.0	1.7
								0	0	34	28	2.1	1.4	0	0	34	28
2			50	10	99			0	0	28	19	1.1	0.5	34	48	26	11
3			50	10	99	10		0	0	23	14	0.8	0.3	44	60	21	5
4			50	10	99	20		0	0	19	10	0.6	0.2	47	68	14	4
5	90			10				26	19	29	21	1.2	0.7	10	15	29	20
6	90			10		10		22	14	25	16	1.0	0.4	16	22	24	14
7	90			10		20		18	10	20	11	0.7	0.3	20	22	20	10

**Carrat et al.** [7] ont développé un modèle pour simuler la diffusion du virus grippal dans la communauté française et analyser l'impact des antiviraux, de la vaccination, de la quarantaine et des fermetures d'établissements.

Le modèle comprend un niveau individuel prenant en compte le risque d'infection et la dynamique du portage viral en fonction de l'âge, du traitement et de la vaccination et un niveau collectif décrivant les contacts entre individus issus des mouvements de chacun entre différents lieux (foyers, écoles, lieux de travail...). Chaque simulation démarre par l'infection d'un sujet choisi au hasard parmi une population de 10 000 personnes. Le nombre de reproduction de base (R<sub>0</sub>) est en moyenne de 2.0.



Sans intervention, dans 57 % des 200 simulations, une épidémie de croissance explosive surviendrait. Elle toucherait en moyenne 47 % de la population avec une durée moyenne de 82 jours, un taux d'attaque clinique de 33 %, 1,7 % de sujets seraient hospitalisés et 0,36 % décèderaient de grippe.

Une vaccination de masse a été testée démarrant respectivement à 0, 14 et 18 jours après le début de l'épidémie et avec des couvertures des populations cibles obtenues en 14 jours. L'efficacité du vaccin pandémique contre l'infection est de 80 %.

Une couverture vaccinale de 70 % de la population permettrait d'avoir un impact sur la durée de la pandémie, le taux d'attaque cumulatif et l'ampleur du pic si les interventions démarrent rapidement. Un début de la vaccination à 28 jours n'aurait plus d'impact sur l'ampleur de la pandémie.

## **2. Etudes publiées après 2006**

**Riley et al.** [8] ont étudié l'impact de la réponse individuelle aux vaccins sur le taux d'attaque final en reprenant les données des essais cliniques de trois vaccins A(H5N1) publiés en 2006. Ils développent un modèle « dose réponse » liant la quantité d'antigène injectée, l'augmentation du titre d'anticorps inhibant l'hémagglutination et la protection immunologique conférée (issue de travaux expérimentaux sur le virus de 1968). L'idée de base de ce travail est d'identifier, dans un contexte de stock de vaccins contraint, les stratégies les plus efficaces pour réduire les taux d'attaque en fonction de la couverture vaccinale et de la dose d'antigène administrée.

Un modèle simple compartimental est développé dans lequel la population est subdivisée en individus à haute réceptivité/infectiosité et individus à faible réceptivité/infectiosité. Le scénario de référence, en l'absence de toute vaccination, donne un taux d'attaque d'infectés de 73 % et un  $R_0$  de 1.8. A quantité d'antigène contrainte et insuffisante pour couvrir toute la population, tous les modèles montrent que les stratégies les plus efficaces sont celles qui consistent à vacciner le plus d'individus possible avec une faible dose d'antigène (stratégie optimale) plutôt que de vacciner un faible nombre d'individus avec une dose élevée d'antigène. Par exemple, aux Etats-Unis le taux d'attaque passerait de 67,6 % (20 millions de vaccinés, dose pleine) à 58,7 % (160 millions de vaccinés, dose au 8<sup>e</sup>). Dans un autre scénario, les auteurs scénarisent la vaccination des 9 millions de personnels de santé à pleine dose, et l'utilisation du stock d'antigène restant à faible dose pour la population. Ce scénario est moins efficient.

En tenant compte de l'hétérogénéité d'infectiosité/ réceptivité, tant que le stock est faible et suffisant pour vacciner uniquement les individus à haut risque à faible dose, la stratégie optimale est la plus efficiente. Lorsque le stock est suffisant pour soit vacciner à plus forte dose les individus à haut risque, soit étendre la vaccination aux individus à faible risque, les stratégies les plus efficaces dépendent du vaccin étudié.

Ces résultats sont consistants quel que soit le mode d'action présumé du vaccin : « leaky » c'est-à-dire supposant que tout sujet vacciné voit sa probabilité d'être infecté réduite mais non nulle lors d'un contact avec un sujet infectieux ; dans ce mécanisme le risque augmente avec le nombre de contacts et d'infectieux dans la population ; ou « tout ou rien », c'est-à-dire séparant la population vaccinée en deux parties : des sujets totalement protégés de tout risque d'infection ; des sujets totalement réceptifs (échecs vaccinaux) ; dans ce mécanisme, le risque d'infection chez un vacciné protégé ne dépend plus du nombre de contacts.

**Ciofi degli Atti et al.** [9] ont étudié la diffusion d'une pandémie en Italie à partir d'un modèle déterministique SEIR (Susceptible, Exposé - infecté non infectieux -, Infectieux, Résistant) étudiant la diffusion mondiale du virus et l'arrivée des premiers cas en Italie, couplé à un modèle stochastique centré sur l'individu pour estimer l'impact national. Trois scénarios sont envisagés selon le  $R_0$  dont les valeurs étudiées sont 1.4, 1.7 et 2.0 et les résultats ont été obtenus à partir de 50 simulations pour chaque scénario. 50 % des cas infectés sont symptomatiques. Plusieurs mesures de contrôle ont été testées dont la vaccination.

La population ciblée par la vaccination est le personnel essentiel au bon fonctionnement de la nation (15 % de la population active entre 20-60 ans), les 65 ans et plus, les enfants âgés de 2 à 18 ans et les adultes de 40 à 64 ans. La couverture vaccinale est de 60 %. La stratégie vaccinale comporte deux doses administrées à un mois d'intervalle et une semaine est nécessaire pour administrer une dose à l'ensemble des populations-cibles. L'efficacité du vaccin est obtenue 15 jours après la seconde dose. L'efficacité vaccinale est soit de 50 %, soit de 70 %, soit dépendante de l'âge (59 % pour les jeunes, 70 % pour les 40-64 ans et 40 % pour les sujets âgés). Si la première dose doit être administrée dans les trois mois suivant le premier cas mondial, il est considéré qu'il s'agit d'un vaccin pré-pandémique, suivi d'une dose de vaccin pandémique. L'efficacité vaccinale est considérée égale à celle obtenue avec la vaccination de deux doses de vaccin pandémique.

Lors des interventions uniques, la vaccination des trois populations-cibles démarre de un à six mois après le premier cas mondial avec une efficacité vaccinale à 70 %. Lors des interventions combinées, la vaccination des trois populations-cibles démarre de deux à quatre mois après le premier cas mondial avec des efficacités vaccinales variables comme décrit ci-dessus.

Selon le  $R_0$ , le premier cas italien apparaît 37 à 77 jours après le premier cas mondial. Dans les dix premiers jours, les cas sont localisés dans les villes où les cas importés ont été identifiés pour s'étendre à tout le pays au-delà de 21 jours. Sans mesure de contrôle, les taux d'attaque cliniques cumulatifs en Italie, varient entre 21,2 % et 38,7 % et le taux d'attaque quotidien au moment du pic de 0,4 % et 1,9 %. Le pic survient entre 91 et 202 jours après la survenue du premier cas.

En cas de vaccination utilisée seule, son impact dépend de la date de la mise en place de la stratégie et de la sévérité de la pandémie. Si la stratégie est mise en place dans les quatre premiers mois après le premier cas mondial, elle réduit de 65 % le taux d'attaque si le  $R_0$  est de 1.4. Pour un  $R_0$  à 2.0, le taux d'attaque est réduit de 31 % si la stratégie est mise en place dans le 1<sup>er</sup> mois après le premier cas mondial. La vaccination n'a quasiment plus d'effet si elle démarre plus tard.

Avec des interventions combinées (antiviraux + distanciation sociale + limitation du trafic aérien), les efforts pour contrôler la pandémie sont proportionnels au  $R_0$ . La combinaison de plusieurs stratégies est impérative quand le  $R_0$  est de 1.8 ou plus. Les taux d'attaque cumulatifs et l'arrivée du pic sont peu affectés par les variations d'efficacité vaccinale (70 %, 50 % ou dépendante de l'âge). La vaccination des enfants (2-18 ans) baisse de façon conséquente (75 %) le taux d'attaque chez les non-vaccinés (30-50 ans). En retardant d'une à trois semaines l'arrivée de l'épidémie, la restriction du trafic aérien permet de gagner du temps pour démarrer la vaccination. Pour une pandémie sévère ( $R_0=2$ ), la vaccination démarrant dans les trois mois après le début de la pandémie a le même impact que la vaccination démarrant dans les deux mois après le début de la pandémie sans limitation du

trafic aérien. L'administration d'une dose dans les trois mois après le début de la pandémie nécessite un stock disponible de vaccins pré-pandémiques.

**Rizzo et al.** [10] ont utilisé un modèle déterministique SEIR pour étudier la diffusion nationale du virus en Italie associé à un modèle stochastique pour reproduire les effets liés au hasard lors de l'introduction de cas importés sur le territoire italien. Les résultats ont été obtenus à partir de 200 simulations pour chaque scénario et le  $R_0$  choisi a été de 1.8. La population ciblée par la vaccination est la même que celle choisie par Ciofi degli Atti *et al.* La couverture vaccinale est de 60 %. La stratégie vaccinale comporte deux doses administrées à un mois d'intervalle et deux semaines sont nécessaires pour administrer une dose à l'ensemble des populations-cibles. L'efficacité du vaccin, obtenue quinze jours après la seconde dose, est de 50 % ou 70 %. Elle est obtenue (fabrication, distribution et protection) quatre ou cinq mois après le premier cas national. Les autres mesures de contrôle comprennent l'utilisation des antiviraux (curatif + prophylaxie de 80 % des contacts familiaux) et la fermeture des écoles et de certains établissements publics.

Dans 40 % des simulations, l'introduction de cinq cas importés dans la région de l'aéroport international de Rome n'aboutit pas au démarrage d'une épidémie. Dans le cas contraire, sans mesure de contrôle, le pic de l'épidémie est atteint quatre mois après l'identification du premier cas et l'épidémie dure sept mois avec un taux d'attaque cumulatif de 35 %.

Aucune des mesures de contrôle, appliquée seule, ne permet le contrôle de la pandémie et la vaccination est la plus efficace et ce d'autant plus qu'elle démarre tôt. La baisse de l'efficacité vaccinale impacte assez peu sur le taux d'attaque. La combinaison de mesures permettrait de réduire le taux d'attaque à moins de 10 % uniquement si l'efficacité vaccinale est de 70 % et qu'elle est atteinte quatre mois après le début de la pandémie en Italie et si la distribution en prophylaxie des antiviraux se fait au moins sur huit semaines. Le taux d'attaque passe de 35 % sans mesure de contrôle, à 4,2 % en leur présence. Il augmente à 11,0 % si l'efficacité vaccinale est de 50 %. La vaccination des enfants et adolescents s'accompagne d'une immunité de groupe. Les mesures de contrôle qui à première vue n'ont pas un impact majeur, telles que la distanciation sociale, ont un rôle important en retardant la survenue du pic, faisant ainsi gagner du temps pour engager la vaccination.

**Kerneis et al.** [11] ont étudié les variations de la diffusion géographique et temporelle de la pandémie au niveau de la planète et ses conséquences. Un modèle simule la diffusion de la pandémie à travers un réseau international de 52 villes connectées par avion. La diffusion au sein de chaque ville est simulée par un modèle déterministique SEIR.

Sept paramètres liés aux conditions d'émergence de la pandémie ont été étudiés et six mesures de contrôle ont été testées (antiviraux en curatif et en prophylaxie, masques, isolement, vaccination, réduction du trafic aérien). Au début de la pandémie, la proportion de sujets protégés par la vaccination pré-pandémique varie de 0 % à 20 %. L'efficacité du vaccin pandémique varie entre 30 % et 70 % et la couverture vaccinale entre 0,01 % à 100 % des réceptifs en début de pandémie. Une fois obtenue, la protection vaccinale est complète. Des profils de la pandémie ont été déterminés en fonction de la variation de sept paramètres (durées de la période de latence et d'infection, ville où la pandémie débute, mois de démarrage de la pandémie,  $R_0$  au sein de cette population, amplitude de l'effet de saisonnalité, proportion initiale de sujets réceptifs). 1 000 simulations ont été établies. Les analyses de sensibilité ont été faites pour étudier les paramètres influençant le plus le profil de la pandémie et ceux étudiant l'impact de chaque mesure de contrôle sur chaque profil. Les résultats sont exprimés en coefficient de corrélation.

Sans mesure de contrôle et en fonction du nombre de cas, de la durée nécessaire pour atteindre le pic et de la durée total de la pandémie, six types de pandémie ont été identifiés, allant de la pandémie massive de courte durée à la pandémie mineure étendue dans le temps. Les paramètres les plus influents pour déterminer le profil de la pandémie sont le  $R_0$  et la proportion initiale de réceptifs (essentiellement par le biais du nombre total de cas et de villes touchées). Le mois d'émergence de la pandémie, l'effet lié à la saisonnalité et les caractéristiques de la ville ont un facteur de corrélation faible avec le profil final de la pandémie.

Les mesures de contrôle ont été étudiées sur les deux profils extrêmes : pandémie rapide et massive et pandémie mineure étendue dans le temps. Quel que soit le profil et le type d'interventions, la précocité des mesures de contrôle est le facteur le plus important pour réduire le nombre de cas. Dans les deux profils, l'utilisation d'un vaccin pré-pandémique (par conséquent influant la proportion de réceptifs en début de pandémie) est corrélée à l'importance, l'étendue et la durée de la pandémie. La vaccination pré-pandémique pourrait être bénéfique tant qu'une proportion, même faible, de la population est complètement protégée par une dose unique. L'efficacité des autres mesures de contrôle, vaccination pandémique incluse et la fraction de la population de la population en bénéficiant jouent un rôle si la pandémie est massive et rapide mais même dans ce cas, leurs rôles restent modérés. Pour une pandémie mineure de longue durée, il existe une très faible corrélation entre efficacité et couvertures des mesures d'une part et dynamique de la pandémie d'autre part.

### **3. Conclusion sur l'intérêt d'une vaccination avec un vaccin pré-pandémique**

Les modèles mathématiques étudiés concluent à l'importance de la combinaison de plusieurs stratégies. La mise en place rapide de chacune des stratégies est un critère important concernant l'impact de ces mesures.

La vaccination par un vaccin pré-pandémique semble avoir toute son importance soit en réduisant le nombre de réceptifs en début de pandémie si une partie de la population peut être protégée avec une seule dose, soit en accélérant l'acquisition d'une protection si celle-ci ne peut être acquise qu'après la seconde dose.

L'efficacité clinique attendue des vaccins actuels pré-pandémiques et pandémiques repose sur les résultats immunologiques et sur les réactions croisées enregistrés aujourd'hui mais aussi sur la date de début de la prochaine pandémie. En effet, plus la date de la prochaine pandémie s'éloigne, plus la distance antigénique risque d'augmenter. Par conséquent, l'estimation de l'efficacité des vaccins pré-pandémiques actuels pourrait n'être qu'une valeur haute de l'efficacité attendue lors de la prochaine pandémie si on ne prenait pas en compte les évolutions technologiques prochaines. Il n'est par ailleurs pas certain que la prochaine pandémie soit due au virus A(H5N1).

Cependant, les variations d'efficacité du vaccin pandémique ne semblent pas être un déterminant majeur du succès de la vaccination mais les italiens n'ont testé qu'une variation mineure d'une efficacité plutôt élevée (50 % à 70 %) alors que les résultats de Kerneis *et al.* montrent une corrélation modérée en cas de pandémie massive mais avec des intervalles de variations de l'efficacité plus larges (30 % à 70 %).

La vaccination pourrait concerner la population entière ou des groupes prioritaires, si le stock ne permet pas de couvrir tous les besoins. Les enfants semblent un choix intéressant pour

limiter la diffusion du nouveau virus alors que la vaccination de la population prioritaire permettrait au pays de maintenir ses activités essentielles.

Même si les modèles mathématiques sont en faveur d'une vaccination prépandémique, reste le choix difficile de la date d'acquisition des vaccins. Un achat trop précoce augmente le risque d'inadéquation entre la souche vaccinale et la souche pandémique. Un achat trop tardif pourrait s'avérer inutile si la souche pandémique s'installe sur le territoire français avant que la population cible soit vaccinée.

A défaut d'un modèle de prédiction de la pandémie, le choix d'acquisition d'un stock de vaccins comportera une part non réductible d'incertitude.

## LES VACCINS PREPANDEMIQUES A(H5N1) ET PANDEMIQUES

### 1. Généralités

Les vaccins utilisés en prévention de la grippe saisonnière chez l'Homme, en France comme dans les autres pays d'Europe, sont des vaccins injectables inactivés préparés à partir de virus cultivés sur œufs de poule embryonnés, fragmentés, inactivés, purifiés et concentrés. Ils sont composés soit d'antigène de surface du virus grippal, soit de virion fragmenté. Leur composition est actualisée à chaque saison en raison de l'évolution antigénique des virus grippaux.

Comme pour l'ensemble des vaccins saisonniers actuellement produits, les virus inclus dans les vaccins prépandémiques et pandémiques A(H5N1) sont des virus réassortants 6-2 réalisés avec la souche A PR8 [12]. Cela signifie que le virus vaccinal ne comporte que les gènes HA et NA du virus A(H5N1). La protection conférée par ces vaccins est donc dirigée exclusivement vis-à-vis de ces deux antigènes majeurs du virus A(H5N1). Lors de l'immunisation, il se développe des anticorps ciblant des déterminants antigéniques de HA et de NA. Parmi ces anticorps, certains permettent une réaction croisée inter H5, et d'autres ciblent des déterminants spécifiques du variant vaccinal. Ces derniers, qui peuvent être appelés anticorps spécifiques, sont ceux qui permettent la meilleure protection [13]

Par définition, un vaccin 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.

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.

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

- Réaliser une primo immunisation permettant, lors de l'administration ultérieure 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.

Une synthèse sur les vaccins saisonniers, prépandémiques et pandémiques existants ou en cours de développement est présentée en annexe 2.

Il est à noter que pour un des laboratoires, la stratégie a été de développer un vaccin prépandémique à partir de la souche sauvage [en l'occurrence A/Vietnam/1203/2004(H5N1)] sur cellules (Vero), afin de préparer un vaccin de type virus entier. Cette production est possible dans des structures de niveau de sécurité 3 (laboratoire LSB 3) qui seraient disponibles. Le virus sauvage est inactivé par un système dit de double inactivation.

## 2. Enregistrement des vaccins prépandémiques A(H5N1) et pandémiques

La nécessité de développer très rapidement un vaccin pandémique, une fois que la souche responsable est connue, a conduit l'EMA à émettre des recommandations destinées aux laboratoires développant ce type de vaccin.

### 2.1. Vaccins pandémiques prototype ("*Mock-up*" pandemic vaccines)

Le développement du vaccin prototype est réalisé en phase interpandémique. Le dossier est soumis aux autorités pour approbation pendant la phase interpandémique. Une AMM n'est accordée que sous circonstances exceptionnelles c'est-à-dire que ces vaccins ne peuvent être commercialisés que si une pandémie de grippe a été déclarée officiellement par l'OMS/EU et à la condition que le titulaire de l'AMM prenne en considération la souche pandémique officiellement déclarée.

Les trois vaccins pandémiques<sup>16</sup> ayant obtenu, à ce jour, une AMM sont :

- DARONRIX® (laboratoire GSK, AMM le 21 mars 2007) : c'est un vaccin à virion entier, inactivé, adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, contenant 15 microgrammes d'hémagglutinine de la souche A/Viet Nam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14) pour une dose de 0,5 ml.
- FOCETRIA® (laboratoire Novartis Vaccines, AMM le 02 mai 2007) : c'est un vaccin à antigènes de surface du virus de la grippe, inactivé, adsorbé sur l'adjuvant MF59 (émulsion huile dans l'eau), contenant 7,5 microgrammes d'hémagglutinine de la souche A/Viet Nam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14) pour une dose de 0,5 ml.
- PANDEMRIX® (laboratoire GSK, AMM le 20 mai 2008) : vaccin à virion fragmenté, inactivé, adsorbé sur un nouvel adjuvant AS03 (émulsion huile dans l'eau, à base de squalène) contenant 3,75 µg d'hémagglutinine souche A/Viet Nam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14) pour une dose de 0,5 ml.

### 2.2. Vaccins prépandémiques

Le dossier est soumis aux autorités pour approbation pendant la phase interpandémique ou d'alerte pandémique. Les procédures pour l'obtention d'une AMM sont identiques à celles d'un nouveau vaccin. Le vaccin peut être utilisé avant la déclaration officielle par l'OMS d'une situation pandémique (phase 6).

Le seul vaccin prépandémique ayant obtenu, à ce jour, une AMM est le PREPANDRIX® de GSK. Il s'agit d'un vaccin produit sur œuf, à virion fragmenté, inactivé, adsorbé sur un nouvel adjuvant AS03 (à base de squalène) contenant 3,75 µg d'hémagglutinine de la souche [A/Viet Nam/1194/2004 (H5N1) (NIBRG-14)] par dose de 0,5 ml (AMM chez le sujet de 18 à 60 ans le 14 mai 2008).

---

<sup>16</sup> Ces trois vaccins sont produits sur œuf.

Il est à noter que les vaccins pandémiques prototype et les vaccins pré-pandémiques peuvent être identiques dans leurs caractéristiques ; seules les exigences de l'AMM diffèrent. C'est le cas des vaccins PANDEMRIX® et PREPANDRIX® de GSK.

### 3. Développement du vaccin PREPANDRIX®

#### 3.1. Immunogénicité

Les critères d'immunogénicité définis par le CHMP (*Committee for Human Medicinal Products*) de l'EMA et appliqués à l'évaluation des vaccins pandémiques et pré-pandémique, 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 : taux de séroprotection, taux de séroconversion et augmentation des GMT (*geometric mean titres*) (Tableau V).

**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<sup>e</sup> pour les anticorps détectés en inhibition de l'hémagglutination<sup>17</sup>).

**Le taux de séroconversion** correspond au pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après la vaccination  $\geq 1/40$ , soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par quatre en post-vaccination.

**Le facteur de séroconversion** correspond au rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (*geometric mean titres* : GMT) post-vaccination et pré-vaccination.

Il est à noter que 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.

**Tableau V** : Critères d'immunogénicité du CHMP

	Sujets de 18 à 60 ans	Sujets de plus de 60 ans
Taux de séroprotection*	$\geq 70 \%$	$> 60 \%$
Taux de séroconversion	$\geq 40 \%$	$> 30 \%$
Facteur de séroconversion (GMT)	$\geq 2.5$	$> 2$

La réponse immunitaire humorale contre la souche vaccinale contenue dans PREPANDRIX® a été évaluée par différentes études cliniques<sup>18</sup>, en particulier :

- **Etude de consistance de lots**

Cet essai a été réalisé chez plus de 900 sujets, âgés de 18 à 60 ans, ayant reçu le vaccin selon un schéma de deux injections à 21 jours d'intervalle.

<sup>17</sup> L'inhibition de l'hémagglutination (IHA), méthode 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 palier 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.

<sup>18</sup> Ces données sont extraites du résumé des caractéristiques du produit, disponible sur le site de l'EMA à l'adresse : <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/prepandrix/H-822-PI-fr.pdf>



Les résultats ont montré que le vaccin PREPANDRIX® (3,8 µg d'hémagglutinine en présence de l'adjuvant ASO3) induit 21 jours après la seconde dose (c'est-à-dire à J42), une immunité humorale élevée contre la souche homologe vaccinale répondant à tous les critères du CHMP.

Les résultats étaient les suivants :

<b>Anticorps anti-HA</b>	<b>21 jours après la 1<sup>ère</sup> dose J21</b>	<b>21 jours après la 2<sup>ème</sup> dose J42</b>
Taux de séroprotection	44,5 %	94,3 %
Taux de séroconversion	42,5 %	93,7 %
Facteurs de séroconversion	4,1	39,8

**NB** : en séroneutralisation<sup>19</sup>, les résultats montraient que :

- 96,0 % des sujets avaient un titre en anticorps neutralisants multiplié par 4 à J21
- 97,8 % des sujets avaient un titre en anticorps neutralisants d'au moins 1: 80 à J42.

▪ **Etude de recherche de doses**

Cet essai a été réalisé chez 50 sujets, âgés de 18 à 60 ans, ayant reçu le vaccin PREPANDRIX® (3,8 µg d'hémagglutinine en présence de l'adjuvant ASO3) selon un schéma de deux injections à 21 jours d'intervalle. Les résultats, à J42 et à J180 (anticorps persistants) étaient les suivants :

<b>Anticorps anti-HA</b>	<b>J 42</b>	<b>J 180</b>
Taux de séroprotection	84 %	54 %
Taux de séroconversion	82 %	52 %
Facteurs de séroconversion	27,9	4,4

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

▪ **Immunité croisée contre des souches hétérologues de la souche vaccinale**

Un clade est un groupe de virus génétiquement proches entre eux. Le vaccin est produit à partir de la souche [A/Vietnam/1194/2004(H5N1)] qui est une souche de clade 1.

Les souches hétérologues testées ont été la souche [A/Indonesia/05/2005 (H5N1)] de clade 2/sous clade 1, la souche [A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)] de clade 2/sous clade 2 et la souche [A/Anhui/1/2005 (H5N1)] de clade 2/sous clade 3.

Lors de l'étude de consistance de lots, 21 jours après la seconde dose (J42), le taux de séroprotection, le taux de séroconversion et le facteur de séroconversion des anticorps anti-HA contre la souche hétérologue Indonesia étaient les suivants :

<b>Anticorps anti-HA à J42</b>	<b>A/Indonesia/05/2005(H5N1) N = 924</b>
Taux de séroprotection	50,2 %
Taux de séroconversion	50,2 %
Facteurs de séroconversion	4,9

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

<sup>19</sup> 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".

Lors de l'étude de recherche de doses, à J42, les résultats contre les souches hétérologues étaient les suivants :

Anticorps anti-HA à J42	A/Indonesia/05/2005 N = 50	A/turkey/Turkey/1/2005 N = 20	A/Anhui/1/2005 N = 20
Taux de séroprotection	20,0 %	60,0 %	35,0 %
Taux de séroconversion	20,0 %	60,0 %	35,0 %
Facteurs de séroconversion	2,0	4,7	3,4

**NB :** en séroneutralisation, à J42, les titres en anticorps neutralisants étaient multipliés par 4 chez 77,1 % des sujets contre la souche A/Indonesia/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.

### 3.2. Données des études précliniques réalisées chez le furet

La capacité du vaccin à induire une protection contre la souche homologue vaccinale et contre la souche hétérologue Indonesia a été évaluée lors d'études chez le furet avec inoculations d'épreuve (challenge).

Dans chaque expérience, quatre groupes de six furets ont été immunisés avec un vaccin adjuvanté avec l'AS03<sup>20</sup> contenant de l'hémagglutinine dérivée de la souche [A/Vietnam/1194/04 (H5N1)] selon le *design* suivant :

- administration de doses de 15 - 5 - 1,7 ou 0,6 microgrammes d'hémagglutinine lors du challenge homologue ;
- administration de doses de 15 - 7,5 - 3,8 ou 1,75 de microgrammes d'hémagglutinine lors du challenge hétérologue.

Les groupes contrôles ont inclus des furets immunisés avec l'adjuvant seul, le vaccin non-adjuvanté (15 microgrammes de d'hémagglutinine) ou une solution saline tamponnée de phosphate.

Les furets ainsi immunisés ont été exposés, à J49 par voie intra trachéale, à une dose létale de la souche homologue vaccinale ou hétérologue Indonesia.

Parmi les animaux ayant reçu le vaccin adjuvanté, respectivement 87% et 96% des furets ont été protégés contre la dose létale homologue ou hétérologue Indonesia. 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.

### 3.3. Données de tolérance

La tolérance a été évaluée chez plus de 5 000 sujets<sup>21</sup> âgés de plus de 18 ans ayant reçu des formulations contenant au moins 3,75 microgrammes d'hémagglutinine et l'adjuvant AS03.

Au cours des différents essais cliniques réalisés, les symptômes locaux ou généraux les plus fréquemment rapportés ( $\geq 10$  %) ont été les suivants : réaction au site d'injection (induration, œdème, douleur, rougeur), fièvre, fatigue, céphalées, arthralgies ou myalgies.

<sup>20</sup>Administré en deux injections, par voie intramusculaire, à 21 jours d'intervalle.

<sup>21</sup>Le CHMP requière un minimum de 3000 sujets pour l'évaluation de la tolérance.

### 3.4. Conclusion sur le vaccin PREPANDRIX®

L'ensemble des données confirment l'intérêt de l'adjuvant AS03, notamment pour ce qui est de la réduction de dose, et montrent :

- Une tolérance acceptable chez l'adulte ;
- L'induction d'une immunité humorale répondant aux critères requis par le CHMP chez les sujets de 18 à 60 ans ;
- Une persistance des anticorps pendant au moins six mois ;
- L'induction d'une immunité croisée vis-à-vis de trois souches hétérologues de la souche vaccinale.

Chez l'enfant et chez 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 ce vaccin prépandémique pour les sujets âgés de 18 à 60 ans.

Il est à noter qu'une demande d'extension de gamme pour l'enregistrement du vaccin PREPANDRIX® contenant la souche dérivée d'A/Indonesia/05/2005(H5N1) doit être déposée auprès de l'EMA par le laboratoire.

## LES PROFESSIONNELS ET POPULATIONS LES PLUS EXPOSES AU RISQUE A CE JOUR

Les stratégies préventives ont notamment pour objectifs de protéger les personnes ayant des contacts fréquents ou prolongés avec des produits potentiellement contaminés par un virus A(H5N1) (dans les élevages de volailles par exemple) d'une part, et les professionnels ayant des contacts avec des malades ou des cas suspects d'autre part.

### 1. Professionnels de la filière avicole et leur famille

Le potentiel zoonotique des virus influenza aviaire hautement pathogènes est très variable selon le type de virus en cause, la souche et les conditions d'exposition. Il existe néanmoins peu de données dans la littérature sur le risque de contamination en milieu professionnel.

Lors d'un foyer à A(H7N3) en Colombie britannique, une infection (conjonctivite et syndrome pseudo grippal) a été confirmée par isolement viral dans un prélèvement nasal et un prélèvement conjonctival chez deux personnes seulement et sans séroconversion, sur un total de 57 cas suspects ayant avec prédominance des signes respiratoires [14].

Lors de l'épizootie à A(H7N7) en 2003 aux Pays-Bas, le virus a été détecté chez quatre-vingt-six travailleurs ayant manipulé des volailles infectées et chez trois membres de leurs familles<sup>22</sup>. Lors du même épisode, une autre étude a montré que lors 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 [16]. Les mesures barrières (masques, lunettes) avaient été particulièrement mal suivies. Leur efficacité n'a pas été démontrée alors que celle de l'oseltamivir à prévenir les conjonctivites l'a été [17].

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 [18]. Etre en contact avec des oiseaux malades, vivants ou morts, est un facteur de risque de contamination humaine [19].

Compte tenu des conditions d'élevage (et par conséquent d'exposition) très différentes dans les pays d'Asie et du Moyen-Orient d'une part et les pays occidentaux d'autre part où le contact avec les oiseaux est plus limité, à la fois dans l'espace et dans le temps, il semble difficile de généraliser ces données de la littérature.

Par ailleurs, il ne semble pas exister de données en France sur les sérologies *Influenza* virus aviaire chez les professionnels de la filière avicole [20].

Au total, les professionnels les plus exposés au risque d'infection sont :

- Les personnes qui travaillent ou interviennent dans une zone contaminée, c'est-à-dire :
  - Les éleveurs et leur famille quand elles résident à proximité des élevages ;
  - Les techniciens de coopératives et les vétérinaires ;
  - Les techniciens et les vétérinaires des services vétérinaires ;
  - Les équipes de dépeuplement (personnels qui collectent les volailles vivantes avant euthanasie ou mortes après l'euthanasie, et les carcasses) ;

---

<sup>22</sup> 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 [15]

- Les équipes d'euthanasie qui manipulent le matériel spécifique ;
  - Les équipes de nettoyage et de désinfection ;
  - Le personnel des abattoirs.
- Le personnel technique des laboratoires de diagnostic et de recherche susceptibles de traiter les virus influenza aviaires, et notamment A (H5N1).

Un groupe de travail de l'Afssa a tenté une évaluation qualitative de la probabilité de transmission aux professionnels avicoles des virus influenza aviaire par les volailles de rente, suivant les différentes situations épidémiologiques et l'activité professionnelle<sup>23</sup>[21]. Ce rapport conclut que la prévalence des infections à virus influenza aviaires étant inconnue chez les professionnels avicoles, il n'est pas possible de préciser quelle fréquence d'infection humaine est entraînée par les différents niveaux de probabilité, d'où la nécessité d'études sur la fréquence et la nature des infections grippales chez les populations humaines potentiellement exposées.

Enfin, il est intéressant de signaler une fiche pratique du ministère de l'agriculture et de la pêche<sup>24</sup> qui rappelle :

- Les règles d'hygiène générales garantissant au quotidien la protection et la sécurité des professionnels dans un élevage supposé indemne ;
- Les mesures d'hygiène renforcées à appliquer en cas de suspicion de foyer d'*influenza aviaire* et en cas de confirmation d'infection par le virus A(H5N1).

## 2. Professionnels de santé et de secours

En période d'alerte pandémique, après apparition de cas humains sur le territoire, la stratégie nationale de réponse sanitaire du plan a pour objectif de freiner la propagation du virus par des mesures de santé publique adaptées en facilitant notamment la précocité de la détection et de la prise en charge précoce des cas, de préférence en milieu hospitalier [22].

En période pandémique, l'organisation et l'adaptation du système de soins, dans les secteurs extrahospitalier et hospitalier, sont la clef de voûte de la stratégie. Les professionnels de santé et de secours mettant en œuvre les mesures préconisées seront ainsi particulièrement exposés au risque, et notamment le personnel extrahospitalier.

Les personnels des laboratoires ayant l'autorisation de l'Afssa de manipuler les virus A(H5N1) font partie des professionnels de santé exposés au risque.

Il est rappelé que dans un avis, en date du 14 mai 2004, le CSHPF a émis une recommandation relative à la stratégie vaccinale en cas de pandémie grippale, en fonction des disponibilités du vaccin adapté au virus pandémique. Cette recommandation a été établie en tenant compte de l'utilité sociale des groupes, de la gravité potentielle de la maladie et selon le terrain et enfin du rôle de ces groupes dans la transmission virale.

---

<sup>23</sup> Cf. les résultats de cette évaluation présentés en annexe 4.

<sup>24</sup> Disponible sur le site « grippe aviaire » :

[http://www.grippeaviaire.gouv.fr/IMG/pdf/protection\\_des\\_eleveurs\\_et\\_professionnels\\_en\\_contact\\_avec\\_des\\_volailles\\_vivantes.pdf](http://www.grippeaviaire.gouv.fr/IMG/pdf/protection_des_eleveurs_et_professionnels_en_contact_avec_des_volailles_vivantes.pdf)

Le premier groupe identifié était celui des professionnels de santé nécessaires au maintien de l'organisation des soins (évalué à environ deux millions) et correspondait aux professionnels suivants :

- Les médecins salariés et libéraux ayant une activité de soins ;
- Les infirmier(e)s, aides soignant(e)s, kinésithérapeutes, sages-femmes, manipulateurs (trices) radio... ;
- Les personnes travaillant dans les pharmacies et les laboratoires ;
- Les personnels des services ambulanciers ;
- Les personnes travaillant dans les établissements de soins et à domicile.

Les justifications de cette recommandation étaient les suivantes :

- Rôle pivot de ces personnes dans la mise en œuvre du plan d'intervention ;
- Rôle dans la réduction de la mortalité (grippe et autres pathologies) par la prise en charge des malades ;
- Limitation du rôle contaminant de ces personnes vis-à-vis des sujets particulièrement à risque.

Il est souligné que le délai séparant la phase 4 confirmée de l'éclosion de la pandémie risquant d'être bref, il apparaît logique d'être prêt à vacciner cette population avec un vaccin prépandémique.

### **3. Autres considérations sur le risque professionnel**

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, vivants ou morts, dans des zones infectées par le virus.

En conséquence, tout individu étant exposé de par son activité professionnelle (par contact non évitable avec les oiseaux ou leurs déjections...) fait partie des populations à risque potentiel dans les pays touchés par l'épizootie A(H5N1).

## PROPOSITIONS DU GROUPE DE TRAVAIL HCSP/CTV

Face aux constats présentés *supra* et dans la situation épidémiologique actuelle, les propositions du groupe de travail sont les suivantes :

- Recommandation de ne pas utiliser un vaccin prépandémique pour les groupes suivants :
  - En population générale sur le territoire français<sup>25</sup> ;
  - Les personnes se rendant en voyage d'agrément dans les pays touchés par l'influenza aviaire A(H5N1).
- Recommandation de l'utilisation, dès maintenant, 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 les membres de leur famille résidant sur l'exploitation. Les modalités d'application de la vaccination seront adaptées en fonction de la situation géographique et de l'extension de ces foyers.

### ***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 humains<sup>26</sup>, la vaccination est à proposer aux individus exposés, de par leur activité professionnelle, au risque (contacts non évitables avec les oiseaux ou leurs déjections, manipulations d'échantillons biologiques infectés).
- Recommandation de la constitution, dès maintenant, d'un stock de vaccin prépandémique 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.

Par ailleurs, le groupe souligne les points suivants :

- Le degré d'efficacité clinique de la vaccination prépandémique est incertain et 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...).
- La balance bénéfique/risque de la vaccination par un vaccin prépandémique doit être 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 devra être organisée par les autorités sanitaires (recommandations à revoir en fonction de l'évolution des AMM).

---

<sup>25</sup> Métropole et départements d'outre-mer (DOM).

<sup>26</sup> 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](http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_dossier/definition_cas_100608.pdf)

## CONCLUSION

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

Une pandémie selon son mode d'expression clinique pourrait provoquer une augmentation considérable et subite du nombre de personnes, notamment dans des tranches d'âge inattendues, nécessitant ou demandant un traitement médical ou hospitalier. Outre son impact sanitaire majeur, elle pourrait provoquer durablement :

- Une désorganisation du système de santé en raison de la saturation rapide des services de soins ;
- Une désorganisation de la vie sociale et économique ;
- Une paralysie partielle de services essentiels au fonctionnement de la société et de l'État.

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. Il apparaît essentiel de disposer d'un vaccin contre le virus pandémique le plus rapidement possible, et en quantité aussi importante que possible, la couverture de l'ensemble de la population étant souhaitable dès la déclaration d'une pandémie. Le vaccin utilisable au moment de la pandémie devra comporter dans sa composition la souche responsable.

Dans l'attente de la disponibilité de ce vaccin, des vaccins pré-pandémiques ont été développés, par les laboratoires producteurs de vaccins contre la grippe, à partir des souches A(H5N1) actuellement en circulation. Ces laboratoires utilisent des doses d'antigène beaucoup plus faibles que celles du vaccin saisonnier. Ces doses d'antigène, combinées à de nouvelles classes d'adjuvants, permettent d'élargir l'intensité et le spectre de la réponse immunitaire induite.

Les données disponibles à ce jour ont permis à un vaccin pré-pandémique d'obtenir une AMM européenne, le 14 mai 2008, dans l'indication « immunisation active contre le sous type A(H5N1) du virus de la grippe » chez le sujet de 18 à 60 ans.

Les propositions du groupe de travail HCSP/CTV sur la pertinence et le moment de l'utilisation d'un vaccin pré-pandémique dirigé contre le virus grippal A(H5N1) ont été validées par le CTV le 8 juillet 2008, et par la Commission spécialisée sécurité sanitaire du HCSP, le 5 septembre 2008 (Avis présenté en annexe 4).



## RÉFÉRENCES

1. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. 2000:1829. Modified from Kilbourne ED. *Influenza*. 1987:274, with permission.
2. Oxford J.S., Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and epidemiology, *Rev Med. Virol.*, J. S. Oxford\*
3. 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>
4. 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.
5. Germann TC *et al*. Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States. *Proc Natl Acad Sci* 2006 Apr 11;103(15):5935-10.
6. Ferguson NM *et al*. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006 Apr 26;442(7101):448-52.
7. 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.
8. Riley S, Wu JT, Leung GM. Optimizing the dose of pre-pandemic influenza vaccines to reduce the infection attack rate. *PLoS Med* 2007; 4:e218.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Brett I. *et al* rapid confirmation by RFLP of transfer to vaccine candidate reassortment viruses of the principal "« high yield » gene of influenza A viruses. *J Virol Methods*, 2002 ; 100 :133-140
13. Virelizier JL *et al*. Antibody responses to antigenic determinants of influenza virus haemagglutinin II. *J. Exp. Med.* 1974; 140: 1571-1578
14. Tweed SA., Skowronski DM., David ST., Larder A., Petric M., Lees W., Li Y., Katz J., Kraiden M., Tellier R., Halpert C., Hirst M., Astell C., Lawrence D. & Mak A., 2004. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg. Infect. Dis.* 10 (12), 2196-2199.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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
20. Rapport Afsset «Virus *Influenza aviaires hautement pathogènes – Eaux* » janvier 2007 : [http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/797583331205000124883232900075/grippe\\_aviaire.pdf](http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/797583331205000124883232900075/grippe_aviaire.pdf)
21. Rapport du groupe de travail de l’Afssa sur le « Le risque de transmission à l’homme des virus influenza aviaires » (10 juillet 2002) : <http://www.afssa.fr/ftp/basedoc/rapportinfluenza.pdf>
22. Recommandations du Conseil supérieur d’hygiène publique de France relatives à la stratégie vaccinale en cas de pandémie grippale, en fonction des disponibilités du vaccin adapté au virus pandémique (séance du 14 mai 2004)

## ANNEXE 1

### Phases de l'OMS et situations du plan national de prévention et de lutte contre une pandémie grippale\*

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

\* Le plan français présente deux particularités :

- la distinction selon que les faits se déroulent à l'étranger « A » ou en France « B » ;
- l'individualisation d'une situation 7 de fin de pandémie.

## ANNEXE 2

### Vaccins contre la grippe saisonnière, vaccins prépandémiques et pandémiques

#### ▪ Baxter

Ce laboratoire ne commercialise pas de vaccin contre la grippe saisonnière.

La stratégie de Baxter a été de développer un vaccin prépandémique à partir de la souche sauvage (en l'occurrence A/Vietnam/1203/2004(H5N1)) sur cellules (Vero), afin de préparer un vaccin de type virus entier. Cette production est possible dans des structures de niveau de sécurité 3 (laboratoire LSB 3) qui seraient disponibles. Le virus sauvage est inactivé par un système dit de double inactivation.

Cette firme a déposé, auprès de l'EMEA un dossier «vaccin mock-up pandémique» pour un candidat vaccin A(H5N1) produit sur cellules et basé sur un virus entier (7,5 µg d'hémagglutinine par dose) sans adjuvant. Ce dossier a été discuté au CHMP le 23 juin 2008.

#### ▪ GlaxoSmithKline (GSK)

Vaccin	Caractéristiques	Souche dosage HA	Adjuvant	Commentaires
Grippe saisonnière <b>FLUARIX®</b>	Virion fragmenté, inactivé (œufs)	<i>Trivalent</i> 45 µg HA/0,5 ml (15 µg x 3)	Absence	Vaccin saisonnier
Pandémique <b>DARONRIX®</b>	Virion entier (œufs)	<i>Monovalent</i> 15 µg HA/0,5 ml	<b>Aluminium</b>	<b>EMEA</b> AMM 21 mars 2007
Pré pandémique <b>PREPANDRIX®</b>	Virion fragmenté, inactivé (œufs),  <i>A partir de la souche recombinante dérivée d'A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)</i>	<i>Monovalent</i> 3,8 µg HA/0,5 ml	<b>AS03</b>	<b>EMEA</b> AMM 14 mai 2008
Pandémique <b>PANDEMRIX®</b>				<b>EMEA</b> AMM 20 mai 2008

#### ▪ Novartis vaccines

La stratégie de développement de NOVARTIS VACCINES s'organise autour de l'adjuvant MF59-C et la formulation de type FLUAD® (vaccin saisonnier adjuvanté). Le vaccin prépandémique est produit à partir de la souche recombinante obtenue par génétique inverse<sup>27</sup> (NIBRG-14) dérivée de la souche A/Vietnam/1194/2004(H5N1).

Novartis vaccines a déposé auprès de l'EMEA deux dossiers pour le même vaccin (prépandémique AFLUNOV® et pandémique FOCETRIA®).

**L'EMEA a annoncé le 16 juin 2008 le retrait par Novartis vaccines du dossier d'enregistrement de son vaccin AFLUNOV® du fait de la demande par le CHMP de données cliniques supplémentaires dont la production n'était pas possible dans les délais impartis.**

<sup>27</sup> En anglais « Reverse Genetics » (RG).

Vaccin	Caractéristiques	Souche dosage HA	Adjuvant	Commentaires
Grippe saisonnière <b>AGRIPPAL®</b>	Antigènes de surface, Inactivé (œufs)	<i>Trivalent</i> 45 µg HA/0,5 ml (15 µg x 3)	Absence	Vaccin saisonnier
Grippe saisonnière <b>FLUAD®</b>	Antigènes de surface, Inactivé (œufs)	<i>Trivalent</i> 45 µg HA/0,5 ml (15 µg x 3)	<b>MF 59</b> (0,25 ml)	Vaccin saisonnier
Pré-pandémique <b>AFLUNOV®</b>	Antigènes de surface, inactivé (œufs),  <i>A partir de la souche recombinante dérivée d'A/Vietnam/1194/20 04 (H5N1)</i>	<i>Monovalent</i> 7,5 µg HA/0,5 ml	<b>MF 59</b> (0,25 ml)	<b>EMEA</b> Dépôt du dossier novembre 2006 <b>Retrait juin 2008</b>
Pandémique <b>FOCETRIA®</b>				<b>EMEA</b> AMM 2 mai 2007 <sup>5</sup>

**NB :** En France, la dénomination commerciale du FLUAD® est GRIPGUARD®. Ce vaccin est indiqué uniquement chez les personnes âgées (65 ans et plus).

▪ **Sanofi Pasteur**

Vaccin	Caractéristiques	Souche dosage HA	Adjuvant	Commentaires
Grippe saisonnière <b>VAXIGRIP®</b> <b>MUTAGRIP®</b>	Virion fragmenté, inactivé (œufs)	<i>Trivalent</i> 45 µg HA/0,5 ml (15 µg x 3)	Absence	Vaccin saisonnier
Pandémique <b>EMERFLU®</b>	Virion fragmenté, inactivé (œufs)  <i>A partir de la souche recombinante dérivée d'A/Vietnam/1194/ 2004 (H5N1)</i>	<i>Monovalent</i> 30 µg HA/0,5 ml	<b>Aluminium</b>	<b>EMEA</b> Dossier mock-up déposé en mai 2007 / non encore approuvé en juin 2008
Pandémique <b>X®</b>		<i>Monovalent</i> <b>X</b> µg HA/0,5 ml	<b>AF03<sup>28</sup></b>	<b>EMEA</b> Dossier mock-up : <b>dépôt prévu en 2010</b>

<sup>28</sup> L'AF03 est une émulsion d'huile dans l'eau (composition non précisée).

## ANNEXE 3

### Extrait du rapport de l'AFSSA sur le risque de transmission à l'homme des virus influenza aviaries 2002 [21]

La note 1 à 3 indique une émission croissante de matières potentiellement virulentes. Probabilités 0 = nulle, N = négligeable, F = faible, M = modérée, E = élevée. La prévalence des infections à virus influenza aviaries étant inconnue chez les professionnels avicoles, il n'est pas possible de préciser quelle fréquence d'infection humaine est entraînée par ces différents niveaux de probabilité.

	Contexte épidémiologique aviaire					
	Épizooties			Cas ponctuels <sup>a</sup>		Portage <sup>b</sup>
	HPAI	LPAI		H5 ou H7 <sup>c</sup>	Autres	
		H5 ou H7	Autres			
Fréquence d'apparition de la situation	Très exceptionnelle		Exceptionnelle		< 5 % des lots	
Emission de matières virulentes	3					1 à 3 selon la prévalence
Variété des souches virales émises	Faible (car diffusion épizootique d'une souche)			Modérée à élevée (selon la prévalence)		
<b>R i s q u e  p o u r  l e s</b>	Éleveurs et leur famille	F			F à M	
	Techniciens et vétérinaires avicoles	N à F			N	
	Équipes d'intervention et de ramassage	0 Car séquestration des lots et destruction sur place	N à M Selon qu'il y a ou non mesures de contrôle		0 Car ces lots seraient traités comme HPAI	F F à M
	Équarisseurs	0 à N Car réglementation suppose destruction sur place	N Car les volailles mortes génèrent moins de matières infectieuses		0 Car ces lots seraient traités comme HPAI	N Car les volailles mortes génèrent moins de matières infectieuses
	Personnels d'abattoir (début de chaîne)	0 à N Car réglementation suppose destruction sur place	0 à F Selon mesures de contrôle		0 Car pas d'abattage du lot à l'abattoir	0 F à M selon la prévalence
	Personnels réalisant l'abattage d'urgence	F	0 car pas d'abattage d'urgence		F	0 Car pas d'abattage d'urgence dans ce cas
	Personnel de livraison et de transport des volailles	0 Car réglementation suppose destruction sur place	0 à F Selon qu'il y a ou non mesures de contrôle, Risque a priori < aux équipes de ramassage		0 Car la réglementation suppose destruction sur place	0 à N N à F selon la prévalence
	Personnels techniques des laboratoires de diagnostic et de recherche vétérinaires (autopsie, prélèvements, expérimentation)	F	N à F Car le virus n'est pas présent dans tous les organes		N à F Car le nombre de lots d'animaux soumis pour analyse est limité	
	Commerçants en volailles vivantes et de rente	0	0 <sup>c</sup>	F	0 – F <sup>d</sup>	0 à N N Selon la prévalence

a : Unité considérée = l'élevage, b : circulation virale en l'absence de clinique, c : en supposant la mise en place de mesures de contrôle destinées à prévenir la diffusion du virus, en l'absence de telles mesures, se reporter à la colonne « Autres », d : 0 car en cas de signes cliniques le commerçant ne doit pas pouvoir s'approvisionner dans l'élevage infecté, à F au cas où il s'approvisionnerait au cours de l'incubation ou en infraction avec la réglementation.

## ANNEXE 4

### Haut Conseil de la santé publique Avis relatif à la menace de pandémie grippale, pertinence de l'utilisation d'un vaccin pré-pandémique dirigé contre le virus grippal A(H5N1) (séance du 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<sup>e</sup> 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 1968<sup>29</sup>.

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 aviaire<sup>30</sup> parmi les populations d'oiseaux<sup>31</sup>, 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.

A 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 liée 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 déclencherà ;
- La persistance de la circulation du virus A(H5N1) fait craindre l'émergence d'un virus grippal pandémique qui en serait issu ;
- 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

---

<sup>29</sup> 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.

<sup>30</sup> 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.

<sup>31</sup> 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.

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 pandémie de l'OMS<sup>32</sup>). 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 pré-pandémique** dits « **pré-pandémiques** » 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 2<sup>33</sup>.

#### ▪ *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

---

<sup>32</sup> Cf. en annexe la nomenclature des phases de pandémie grippale de l'OMS (tableau 1).

<sup>33</sup> Un clade est un groupe de virus génétiquement proches entre eux.



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 pré-pandémique [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 pré-pandémique 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 pré-pandémiques*

Dans l'attente du vaccin pandémique, le but de l'utilisation d'un vaccin pré-pandémique 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 pré-pandémique ;
- Conférer un certain degré de protection du fait d'une immunité croisée entre la souche vaccinale pré-pandémique et la souche pandémique.

Par définition, un vaccin « pré-pandémique » 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 pré-pandémique (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 annexe<sup>34</sup>, 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 ;
- La fréquence élevée d'induction de cellules mémoire ;

---

<sup>34</sup> 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.

- 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, dans les phases d'alerte pandémique, pour objectifs de protéger les personnes exposées aux sources animales potentiellement contaminées par un virus A(H5N1) (dans les élevages de volailles par exemple) d'une part, et les professionnels ayant des contacts avec des malades ou des cas suspects d'autre part.

#### ⇒ **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 familles<sup>35</sup>. 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]. Etre 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.

---

<sup>35</sup> 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'éclosion de la pandémie risquant d'être bref, il apparaît logique d'être prêt à vacciner cette population avec un vaccin pré-pandémique.

**En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas, dans la situation épidémiologique actuelle, l'utilisation d'un vaccin pré-pandémique pour les groupes suivants :**

- En population générale sur le territoire français<sup>36</sup> ;
- Les personnes se rendant en voyage d'agrément dans les pays touchés par l'influenza aviaire A(H5N1).

**Le Haut Conseil de la santé publique recommande, dès maintenant, l'utilisation d'un vaccin pré-pandémique 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 humains<sup>37</sup>, la vaccination est à proposer aux individus exposés, de par leur activité professionnelle, au risque (par contact non évitable avec les oiseaux ou leurs déjections, par manipulation d'échantillons biologiques potentiellement contaminés).

---

<sup>36</sup> Métropole et départements d'outre-mer (DOM).

<sup>37</sup> 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](http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_dossier/definition_cas_100608.pdf)

**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.**

**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 bénéfice/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 le vaccin actuel.**

**Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des AMM.**

*CET AVIS NE PEUT ETRE DIFFUSE QUE DANS SON INTEGRALITE SANS SUPPRESSION NI AJOUT*