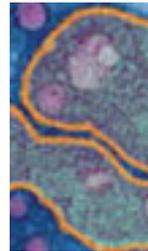


H5N1 : menace pandémique et perspectives vaccinales

Pierre Loulergue



Service des Maladies Infectieuses
et Tropicales, Hôpital Necker,
149, rue de Sèvres,
75015 Paris, France.
pierre.loulergue@nck.aphp.fr

Le virus grippal H5N1 menace depuis plusieurs mois la planète. L'annonce d'une pandémie est toujours d'actualité, même si elle est aujourd'hui moins médiatique. Ce virus circule en fait depuis 1997, et est essentiellement responsable d'une épizootie aviaire (oiseaux sauvages et surtout domestiques). Il est caractérisé par sa haute virulence et son potentiel de transmission à l'homme qui ont déclenché une alerte dès 2004 [1]. Les premiers cas humains avaient été constatés dès 1997 à Hong-Kong, avec un taux de létalité particulièrement préoccupant de 33 % (18 cas, 6 décès). Jusqu'en 2003, plus aucun cas humain de grippe due à H5N1 n'a été diagnostiqué. Depuis la reprise de l'épizootie, le nombre de cas n'a cessé d'augmenter et l'extension géographique semble également inéluctable. À ce jour, il y a 10 pays touchés sur 3 continents, avec 230 cas humains dont 132 décès (soit un taux de létalité à 57 %) [2]. La menace pandémique proviendrait d'une mutation qui rendrait le virus plus adapté à son hôte humain, avec une transmission interhumaine facilitée. Plusieurs cas de transmission d'homme à homme ont été décrits depuis 2004 (en Thaïlande fin 2004, en Indonésie en mai 2006), mais il s'agit de transmission limitée dans l'espace à des contacts très proches. En outre, l'analyse des génomes viraux a montré que les mutations étaient minimales sur ces virus. Le virus pandémique n'a donc pas encore émergé, mais le potentiel du virus H5N1 est confirmé.

Pour répondre à la menace, les gouvernements et institutions sanitaires travaillent sur plusieurs axes, dont la production d'un vaccin. Si le vaccin pandémique ne peut pas encore être produit puisque la souche n'a pas émergé, une réflexion autour d'un vaccin pré-pandémique a été menée, avec plusieurs résultats publiés récemment.

Deux articles récents, publiés en mars et mai 2006, ont étudié deux vaccins pré-pandémiques différents.

L'étude de Treanor *et al.* [3], initiée par un contrat passé entre Sanofi-Pasteur et le NIAID en mai 2004, a comparé, dans un essai multicentrique en double aveugle, différentes doses de vaccins entre elles et à un placebo. L'essai a été réalisé sur 451 adultes (de 18 à 64 ans), et comportait 4 doses d'hémagglutinine (90, 45, 15, 7,5 µg). La souche ayant permis de fabriquer le vaccin est dérivée d'une souche humaine de virus grippal A (Vietnam/1203/2004), modifiée pour y inclure les séquences responsables de la haute virulence chez l'animal. Le schéma vaccinal incluait 2 injections sous-cutanées à 28 jours d'intervalle, et les évaluations clinique (tolérance) et biologique (efficacité) ont été réalisées après chaque injection.

Les résultats montrent d'abord une bonne tolérance du vaccin. Seules les manifestations locales (douleur, inflammation) semblent liées au vaccin lui-même. Leur fréquence et leur intensité augmentent avec la dose. Les manifestations générales sont rares et leur fréquence ne diffère pas du groupe placebo. Sur le plan de l'efficacité, seule la dose de 90 µg à chaque injection montre un titre de neutralisation antigénique satisfaisant (au moins 1/40^e) chez plus de la moitié des sujets (56 %).

L'étude de Bresson *et al.* [4], réalisée en France avec le concours de Sanofi-Pasteur, teste pour la première fois un candidat vaccin H5N1 avec adjuvant. Cet essai ouvert, randomisé, consistait à comparer chez 300 adultes (de 18 à 40 ans) 6 modalités d'adminis-



tration différentes : trois posologies (30, 15 et 7,5 µg) avec ou sans adjuvant (hydroxyde d'aluminium). De la même façon que pour l'étude précédente, la souche utilisée est une combinaison d'une souche humaine (Vietnam/1194/2004) avec ajout des facteurs de virulence aviaires. Le schéma comprenait également 2 injections sous-cutanées à 21 jours d'intervalle ; ainsi qu'une évaluation d'efficacité et de tolérance.

Les résultats de tolérance sont comparables aux précédents, avec essentiellement des réactions locales, plus fréquentes dans les groupes où la dose vaccinale est plus importante et dans les groupes avec adjuvant. Les réactions systémiques sont rares et leur fréquence ne diffère pas significativement selon les groupes.

Concernant l'efficacité, on constate que davantage de sujets que dans l'étude précédente obtienne le titre requis (au moins 1/32^e) et que pour la formulation à 30 µg, on a un gain significatif lorsque l'on rajoute de l'adjuvant (67 % des sujets ont alors un titre > 32).

Ces deux études sont encourageantes face à la menace d'un virus pandémique. Néanmoins, quelques interrogations persistent :

- L'âge : le virus H5N1 a un tropisme particulier pour les sujets jeunes (50 % avant 18 ans, 90 % avant 40 ans) [5]. Ces études n'ont concerné que des sujets adultes, on ne peut donc qu'extrapoler pour les enfants.
- Le titre choisi : il diffère dans les deux études, rendant difficiles les comparaisons. Même si ce taux est fondé sur des observations *a posteriori* des sérums de patients durant l'épidémie de 1997, il n'est pas certain que cela convienne à la souche pré-pandémique et surtout à la souche pandémique.
- Les souches choisies : il s'agit de tester un vaccin pré-pandémique. Celui-ci sera évidemment différent des souches utilisées ici, même si l'on compte sur un effet partiel potentiel permettant d'atténuer la symptomatologie. Mais déjà, on voit que les souches utilisées dans ces deux essais sont différentes.
- Le taux de couverture : la grippe humaine est un phénomène épidémique saisonnier bien connu. On sait donc quel taux de

couverture de la population est suffisant pour contrôler une épidémie [6]. Dans le cas d'une pandémie grippale d'origine aviaire, nous nous trouvons dans un cadre tout à fait différent. Ce taux est donc inconnu et il est difficile de prévoir le nombre de vaccins nécessaires.

La période actuelle est celle de la préparation face à la menace pandémique. Les premiers grands essais vaccinaux sont encourageants et commencent à affiner les modalités d'un candidat vaccin pré-pandémique satisfaisant.

On sait que la potentialité du virus H5N1 peut nous surprendre, comme l'attestent les récents cas de transmission interhumaine. La pandémie peut se déclarer sans attendre. Il s'agira alors de relever un triple défi : médical (identifier les cas, traiter les patients, gérer cas suspects et confirmés), technologique (identifier le virus pandémique, produire massivement des vaccins en un temps limité, les distribuer) et institutionnel (éviter la désorganisation, assurer l'accès aux soins, éviter la propagation du virus). ♦

H5N1: pandemic threat and vaccinal prospects

RÉFÉRENCES

1. Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, *et al.* World health organization international avian influenza investigative team. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1179-88.
2. WHO. Cumulative number of confirmed cases of avian influenzaA/(H5N1) reported to WHO, 2006. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_07_14/en/index/html
3. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, *et al.* Safety and immunogenicity of an inactivated subvirion influenza A (H5N1) vaccine. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1343-51.
4. Bresson JL, Perronne C, Launay O, *et al.* Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomised trial. *Lancet* 2006 ; 367 : 1657-64.
5. Epidemiology of WHO-confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) infection. *Wkly Epidemiol Rec* 2006 ; 81 : 249-57.
6. Luke CJ, Subbarao K. Vaccines for pandemic influenza. *Emerg Infect Dis* 2006 ; 12 : 66-72.

TIRÉS À PART

P. Loulergue

Tarifs d'abonnement M/S - 2006

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 932 dans ce numéro de m/s

Douleur

NANTES 2006

6^e Congrès annuel de la SFETD

du 15 au 18 novembre 2006



Cancer : quelles douleurs ?

INSCRIPTION INFORMATIONS

SFETD 2006/ COLLOQUIUM

12, rue la Croix Faubin

75011 Paris

01 44 64 15 15

douleur@colloquium.fr

ou connectez-vous sur

www.sfetd-douleur.org



Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur

