



National Collaborating Centre
for Infectious Diseases

Centre de collaboration nationale
des maladies infectieuses

La Note mauve

Faits saillants de la conférence *Options for the Control of Influenza VII* du 3 au 7 septembre 2010 RAS de Hong Kong, Chine

2^e partie

L'origine des conférences *Options for the Control of Influenza* (options pour la lutte contre la grippe) est un petit colloque scientifique tenu à Keystone, au Colorado, en 1985. Cette conférence triennale est depuis devenue la plus importante conférence internationale consacrée exclusivement à tous les aspects de la grippe, de la science fondamentale aux politiques de soins de santé. La septième édition de cette conférence, tenue dans la Région administrative spéciale (RAS) de Hong Kong, en Chine, du 3 au 7 septembre 2010, était la première à faire suite à une pandémie de grippe. Voici le second de deux numéros de *La Note mauve* qui présentent des faits saillants de la conférence et mettent l'accent sur la réponse à la pandémie de 2009 et la préparation aux pandémies à venir.

Vaccin contre la grippe pandémique

Les stratégies mises en œuvre par les autorités de la santé publique pour réduire l'impact des importantes flambées de maladies infectieuses comportent en général des interventions pharmaceutiques et non pharmaceutiques. Le numéro précédent de *La Note mauve*, a porté sur les interventions non pharmaceutiques et donné un aperçu de la mise en œuvre de certaines d'entre elles à Hong Kong au cours de la pandémie de 2009. Le présent numéro traite des interventions pharmaceutiques, soit les vaccins et les antiviraux.

La vaccination est une des pierres d'assise de la prévention des maladies transmissibles et de la lutte contre ces maladies pour les autorités de la santé publique, et elle a joué un rôle prépondérant dans la

Points clés

- Toutes les préparations homologuées du vaccin contre la grippe pH1N1 avaient le même pouvoir immunogène, dépassant dans la plupart des cas toutes les exigences réglementaires après l'administration d'une seule dose chez l'adulte et de deux doses chez l'enfant.
- La collecte des données sur l'efficacité n'est pas terminée, mais il semblerait que le vaccin contre le virus pH1N1 ait été très efficace pour la prévention de l'infection confirmée en laboratoire, son efficacité ayant été de plus de 90 % dans la plupart des groupes d'âge.
- Les délais actuels de production du vaccin antigrippal ont été le principal obstacle à la diffusion opportune du vaccin contre le virus pH1N1 pendant la pandémie. Dans de nombreux pays, la campagne de vaccination contre le virus pH1N1 n'a commencé qu'une fois la seconde vague en cours ou après le pic de celle-ci.
- L'OMS avait fait de grands efforts pour que les pays à faible revenu aient accès aux vaccins contre le virus pH1N1, mais la diffusion a été plus lente que prévu et les obstacles logistiques, juridiques et éthiques ont été nombreux.
- Les inhibiteurs de la neuraminidase, dont l'oseltamivir et le zanamivir, ont été les principales options thérapeutiques contre la grippe pH1N1. L'efficacité a été optimale quand le médicament était administré dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes, mais le traitement tardif a quand même été avantageux dans les cas graves de grippe pH1N1.
- Les cas de résistance à l'oseltamivir demeurent rares : en date du 18 août 2010, il n'y avait eu que 304 cas confirmés dans le monde.
- Les nombreux antigrippaux à l'étude sont à divers stades du développement clinique; le péramivir et le laninamivir sont homologués ou sur le point de l'être dans certains pays.
- Pour continuer d'améliorer la préparation, les autorités de la santé publique ont besoin de meilleurs outils pour décrire et comprendre la gravité d'une pandémie. Les autorités doivent aussi composer avec le mouvement anti-science, qui nuit aux mesures d'atténuation prises.
- La modélisation mathématique peut être un important outil d'appoint pour les autorités de la santé publique, mais il se peut qu'elle ne soit vraiment utile que si elle mène à la prise de mesures concrètes.

réponse mondiale et nationale à la pandémie de grippe de 2009. Ce qui a rendu la vaccination unique au cours de cette urgence de santé publique a été qu'outre l'utilisation du vaccin pandémique, le moment où le vaccin est devenu disponible a été un élément déterminant dans la lutte efficace contre la propagation du virus pH1N1. La D^{re} Nancy Cox, de la Division de la grippe du National Center for Immunization and Respiratory Diseases des Centers for Disease Control and Prevention (CDC), et le D^r David Wood, de l'Équipe de la qualité, de l'innocuité et des normes du Département de l'immunisation, des vaccins et des produits biologiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ont présenté certaines des leçons apprises au cours de la pandémie de 2009 et parlé des obstacles à surmonter pour améliorer la préparation en vue de la prochaine pandémie. Les évaluations qui suivent sont fondées sur les observations personnelles des présentateurs et ne sont pas des énoncés officiels des organismes pour lesquels ils travaillent.

Mesure efficace : vaccin pandémique

Plus de 20 vaccins monovalents contre la grippe pH1N1 ont été homologués à l'échelle internationale. Ces vaccins étaient de toutes les classes : vaccins à virus inactivés entiers ou fragmentés, vaccins sous-unitaires à base d'antigènes de surface et vaccins à virus vivants atténués. La majorité des vaccins contre la grippe pH1N1 étaient fabriqués de la façon traditionnelle, soit par mise en culture sur des œufs, mais on a employé pour la première fois à grande échelle la fabrication à partir de cellules (culture sur cellules Vero de Baxter et culture sur cellules MDCK de Novartis). Outre l'adjuvant MF59 de Novartis, deux nouveaux adjuvants, l'AF03 de Sanofi Pasteur et l'AS03 de GlaxoSmithKline, ont été mis au point pour être utilisés avec le vaccin monovalent au cours de la pandémie de 2009. Toutes les préparations homologuées du vaccin monovalent contre la grippe pH1N1 avaient le même pouvoir immunogène, dépassant toutes les exigences réglementaires après l'administration d'une seule dose chez l'adulte et de deux doses chez l'enfant, à l'exception du vaccin contenant l'adjuvant AS03 de GlaxoSmithKline, qui était immunogène chez l'enfant après l'administration d'une seule dose. La collecte des données sur l'efficacité n'est pas terminée, mais il semblerait que le vaccin contre le virus pH1N1 ait été très efficace pour la prévention de l'infection confirmée en laboratoire, son

efficacité ayant été de plus de 90 % dans la plupart des groupes d'âge¹⁻⁴.

Le profil d'innocuité du vaccin monovalent contre le virus pH1N1 était comparable à celui du vaccin contre la grippe saisonnière. Les réactions locales et générales (p. ex. douleur et enflure au point d'injection, fièvre, frissons, malaises, fatigue, maux de tête et douleur musculaire) ont été courantes. Des réactions allergiques (p. ex. urticaire, œdème de Quincke et anaphylaxie) ont été observées, mais leur fréquence a été semblable à celle observée avec le vaccin contre la grippe saisonnière. La fréquence du syndrome de Guillain-Barré a été égale ou inférieure à celle observée avec le vaccin contre la grippe saisonnière. Les symptômes gastro-intestinaux (p. ex. diarrhée, vomissements et nausées) ont été légèrement plus fréquents que prévu, mais ils ont été bénins et spontanément résolutifs. La narcolepsie a été un nouvel effet indésirable associé à l'utilisation d'un certain vaccin contre le virus pH1N1 dans un petit nombre de pays. Selon le D^r Wood, il y a diverses façons d'expliquer cet effet et des études sur la question seront menées au cours des mois à venir.

L'importante couverture médiatique du vaccin contre le virus pH1N1 a probablement eu des effets positifs et négatifs sur l'utilisation du vaccin, mais la rapidité de la diffusion d'informations scientifiques dignes de foi a été une des pierres d'assise de la communication avec le grand public au sujet du vaccin.

Mesure efficace : politiques d'immunisation

Pour faciliter le déroulement des campagnes de vaccination, le Groupe consultatif stratégique d'experts de l'OMS est parvenu à un consensus sur deux ensembles de recommandations en matière de politiques d'immunisation. Le premier, diffusé le 7 juillet 2009, énumère les groupes qui doivent recevoir en priorité le vaccin contre le virus pH1N1 pour réduire la morbidité et la mortalité. On a

déterminé que les travailleurs de la santé de première ligne devaient être un des groupes prioritaires afin de protéger l'infrastructure sanitaire pendant la pandémie de 2009. Le second ensemble de recommandations, diffusé le 28 octobre 2009, visait à mettre à jour les recommandations de juillet. Les recommandations d'octobre portaient sur le nombre de doses administrées dans le contexte du nombre limité de doses du vaccin. Compte tenu du grand pouvoir immunogène du vaccin contre le virus pH1N1, l'OMS était d'avis qu'une seule dose du vaccin suffisait chez les personnes de 10 ans et plus, à condition que cela n'aille pas à l'encontre des indications approuvées par les autorités réglementaires nationales. De plus, dans les cas où les autorités avaient accordé la priorité aux enfants, l'OMS recommandait l'administration d'une dose du vaccin à autant d'enfants que possible. Une seconde dose pouvait être administrée, si les autorités réglementaires le recommandaient, une fois que l'approvisionnement en vaccins le permettait.

Mesure efficace : partage des données

À l'échelle internationale, il y a eu un échange de

Le mécanisme spécial mis en place par l'OMS pour assurer l'accès équitable au vaccin comportait des lacunes.

données très important et sans précédent entre les diverses parties participant à la mise au point du vaccin. Au cours de la pandémie de 2009, l'OMS a tenu une série de téléconférences hebdomadaires parallèles sur diverses questions relatives au vaccin contre le virus pH1N1. Les organismes de réglementation et de santé publique ont échangé des données avec l'OMS et entre eux pour permettre la dissémination rapide de renseignements sur des questions clés, telles que l'innocuité du vaccin. L'OMS a tenu une seconde série de téléconférences s'adressant exclusivement aux organismes nationaux de réglementation pour échanger des renseignements sur le processus décisionnel et sur les décisions réglementaires prises. L'OMS était également en constante communication avec les fabricants du vaccin pour parler des problèmes pratiques survenus pendant la

production du vaccin et pour régler ces problèmes. Ces activités ont été de toute première importance pour permettre à l'OMS de suivre la situation internationale en ce qui a trait au vaccin.

Mesure inefficace : délai de production du vaccin

Bien que le vaccin contre le virus pH1N1 soit devenu disponible comme prévu six mois après l'identification de la souche responsable, les délais de production du vaccin antigrippal ont été trop longs. Au cours de la pandémie de 2009, les premières doses du vaccin contre le virus pH1N1 n'ont été expédiées qu'au début d'octobre aux États-Unis (à la fin d'octobre au Canada), mais en Amérique du Nord, la seconde vague était alors bien amorcée. En Irlande, les campagnes de vaccination contre le virus pH1N1 ont commencé après le pic de la pandémie. Comme il faut environ deux semaines pour développer une immunité, le vaccin contre le virus pH1N1 n'a probablement commencé à avoir un effet qu'au moment où l'activité pandémique avait déjà beaucoup diminué.

Pour que l'efficacité épidémiologique d'un vaccin pandémique soit maximale, les délais de production doivent être écourtés de quatre à huit semaines. Il y a plusieurs façons d'accélérer de façon incrémentielle la production des vaccins pandémiques à court terme. Par exemple, il faut développer des souches à haut rendement pour la production du vaccin antigrippal en menant un vaste programme de recherche, et ces souches doivent être conservées dans une banque de virus destinés à la production de vaccins. Il faut aussi rationaliser les méthodes d'évaluation de l'activité et de la stérilité des vaccins, deux importantes étapes qui sont actuellement l'obstacle réglementaire qui allonge les délais de production des vaccins. Certaines de ces initiatives ont été amorcées à l'échelle mondiale, mais pour régler le problème à long terme, il faudrait développer de nouvelles techniques de production des vaccins, idéalement indépendantes de la culture de virus.

Mesure inefficace : rendement du vaccin

Le rendement mondial du vaccin contre le virus pH1N1 a été moins élevé que prévu. L'OMS avait mené un sondage en juin 2009 pour demander aux fabricants de vaccins du monde d'estimer quelle quantité de vaccin ils pouvaient produire en une semaine. À partir des chiffres obtenus, l'OMS a conclu, après extrapolation, que près de cinq

milliards de doses du vaccin contre le virus pH1N1 seraient produites à l'échelle mondiale pour la pandémie de 2009. En octobre 2009, elle a revu ses prévisions et estimé à trois milliards le nombre de doses. Ces estimations étaient fondées sur les suppositions initiales voulant que le rendement de la souche du virus pH1N1 soit de 1:1 par rapport aux souches vaccinales typiques du virus de la grippe saisonnière, que la plupart des préparations vaccinales qui permettent une utilisation parcimonieuse des doses seraient utilisées par chaque fabricant et que la totalité de la capacité de production passerait sur-le-champ du vaccin contre la grippe saisonnière au vaccin contre le virus pH1N1. Dans les faits, la production du vaccin contre le virus pH1N1 n'a été que d'environ le tiers de celle prévue pour le vaccin saisonnier. Tous les fabricants n'ont pas pu utiliser leurs préparations permettant une utilisation parcimonieuse des doses, et toute la capacité de production n'a pu être immédiatement consacrée au développement du vaccin contre le virus pH1N1. Tous ces facteurs, en plus de l'effondrement de la demande pour le vaccin contre le virus pH1N1 en 2010, ont fait que la quantité de vaccin produite a été inférieure à l'estimation révisée, selon le second sondage mené par l'OMS en janvier 2010, de 1,3 milliard de doses.

Mesure inefficace : utilisation du vaccin

L'OMS a estimé qu'au moins 350 des 570 millions de doses du vaccin distribuées dans le monde avaient été administrées. L'utilisation du vaccin pandémique a varié d'un pays à l'autre et même d'une région à l'autre dans un même pays, ce qui a produit des pénuries dans certains pays et des surplus dans d'autres. L'importante couverture médiatique du vaccin contre le virus pH1N1 a probablement eu des effets positifs et négatifs sur l'utilisation du vaccin, mais la rapidité de la diffusion d'informations scientifiques dignes de foi a été une des pierres d'assise de la communication avec le grand public au sujet du vaccin. Elle a toutefois été particulièrement difficile quand des questions sur l'innocuité du vaccin étaient soulevées avant l'obtention de données non équivoques. D'autres problèmes, tels que l'ignorance de sa propre vulnérabilité et l'impression que la pandémie était bénigne ou que le pic pandémique était passé, pourraient aussi avoir dissuadé les gens de se faire vacciner contre le virus pH1N1. Ces problèmes devront être mieux compris et réglés pour les pandémies à venir.

Mesure inefficace : équité en matière d'accès aux vaccins

Au début de la pandémie de 2009, la directrice générale de l'OMS, la D^{re} Margaret Chan, et le secrétaire général de l'ONU, monsieur Ban Ki-moon, avaient lancé un appel à la solidarité internationale afin que soient comblés les besoins en vaccins de 10 % de la population des pays dans le besoin. L'OMS s'inquiétait particulièrement de ce que les pays à faible revenu et à revenu faible à moyen ne puissent obtenir le vaccin contre le virus pH1N1 parce que les pays riches avaient déjà acheté la majeure partie de la capacité de production du vaccin. L'OMS avait fait de grands efforts pour obtenir des vaccins antigrippaux pour 95 pays ciblés jugés prioritaires. Par la suite, 13 gouvernements donateurs et cinq fabricants s'étaient engagés à offrir 200 millions de doses du vaccin, 70 millions de seringues et 48 millions de dollars pour les coûts d'exploitation. En retour, l'OMS devait diriger et coordonner la distribution des doses du vaccin données et offrir un soutien technique et opérationnel.

Malgré les efforts déployés par l'OMS pour que les pays à faible revenu aient accès au vaccin contre le virus pH1N1, ce sont surtout les pays développés

Les protéines M2 jouent un rôle prépondérant dans la décapsulation du virus une fois qu'il est à l'intérieur de la cellule et sont des cibles possibles d'un vaccin antigrippe A universel qui correspond à de multiples souches et sous-types.

qui ont reçu les premières doses du vaccin. Par conséquent, la distribution du vaccin aux pays à faible revenu a été plus lente que prévu, les premières doses données étant parvenues en Azerbaïdjan et en Mongolie en janvier 2010. La distribution s'est poursuivie en 2010, de sorte qu'en date du 24 août 2010, 72 millions de doses avaient été distribuées dans un total de 69 pays.

Outre les problèmes liés à la disponibilité initiale du vaccin contre le virus pH1N1, les négociations entourant les dons et les programmes de distribution étaient d'une très grande complexité sur les plans juridique, logistique et éthique. Du point de vue juridique, il fallait de nouvelles démarches, telles que des ententes de responsabilité par les pays bénéficiaires. Du point de vue logistique, certains pays bénéficiaires ont eu du mal à élaborer leurs plans de distribution, en partie parce qu'ils ne savaient pas quel type de vaccin ou combien de doses ils allaient recevoir, ni à quel moment les vaccins allaient leur parvenir. Le problème a été aggravé par le fait que certains pays manquaient de ressources pour financer les activités opérationnelles de distribution fondamentales en raison des autres services de santé publique essentiels qu'ils devaient offrir. De plus, de nombreux pays n'ont pas utilisé le vaccin contre la grippe saisonnière. Beaucoup de pays qui manquent de ressources ont des programmes nationaux d'immunisation des enfants, mais la planification et la mise en œuvre de campagnes de vaccination des adultes contre le virus pH1N1 ont posé des défis imprévus. Enfin, pour les pays donateurs, l'équilibre entre leurs propres besoins et ceux des pays à faible revenu a soulevé un dilemme moral. Manifestement, le mécanisme spécial mis en place par l'OMS pour assurer l'accès équitable au vaccin comportait des lacunes. Pour l'avenir, il faudra négocier, avant la survenue d'une urgence de santé publique, un cadre systématique pour assurer un accès équitable. Selon le D^r Wood, ce cadre permettra de contourner certaines des complications procédurales, ce qui facilitera la distribution des vaccins et sera un élément essentiel de l'amélioration de la préparation.

Pour assurer un accès mondial

Allant de l'avant, l'OMS travaille avec diligence pour accroître la capacité mondiale de production des vaccins en augmentant le nombre de pays qui ont des installations rentables de production du vaccin antigrippal. Depuis 2006, des installations de production du vaccin antigrippal ont été construites ou prévues au Mexique, au Brésil, en Serbie, en Égypte, en Iran, en Inde, en Thaïlande, en Corée du Sud et en Indonésie. L'OMS a aussi favorisé le transfert de nouvelles technologies en accordant à trois fabricants de vaccins de pays en développement – le Serum Institute of India (SII), l'Organisation pharmaceutique gouvernementale

thaïlandaise et Zhejiang Tianyuan, compagnie biopharmaceutique chinoise – une licence pour la technologie du vaccin antigrippal russe à virus vivant atténué. Le vaccin antigrippal à virus vivant du SII a été homologué, tandis que celui de l'Organisation pharmaceutique gouvernementale thaïlandaise fait actuellement l'objet d'essais cliniques. En cherchant à augmenter le nombre de pays capables de produire des vaccins, l'OMS a eu deux grands problèmes : trouver un fournisseur de technologie et composer avec des ressources humaines limitées dans les nouveaux pays producteurs. Pour résoudre ces problèmes, l'OMS a établi un carrefour technologique, avec l'appui du gouvernement des Pays-Bas, pour servir de fournisseur de technologie et de plateforme de transfert aux fabricants de vaccins intéressés de pays en développement de processus de production et de contrôle de la qualité optimisés et documentés, sans les obstacles des droits de propriété intellectuelle. Fait tout aussi important, l'OMS travaille avec les organismes de réglementation des pays en développement pour renforcer leur capacité de surveillance réglementaire indépendante.

Innovations en matière de vaccinologie antigrippale

Les D^{rs} Cox et Wood ont donné un aperçu de certains des progrès réalisés aux échelons national et international en vue d'améliorer l'actuel protocole de production du vaccin. Toutefois, il faudrait des innovations au chapitre des théories et technologies fondamentales pour complètement transformer la fabrication du vaccin antigrippal à long terme. Le D^r Albert Osterhaus, du Département de virologie de l'Erasmus Medical Centre à Rotterdam, aux Pays-Bas, a présenté certaines stratégies novatrices qui pourraient mener à la mise au point de nouvelles préparations du vaccin antigrippal.

De nombreuses nouvelles démarches visant à améliorer les vaccins antigrippaux sont à l'étude, la majorité s'articulant autour de quatre grands thèmes : 1) identification de nouvelles cibles pour le vaccin antigrippal; 2) identification de nouveaux corrélats de protection; et 3) amélioration de l'efficacité par l'utilisation d'adjuvants; ou 4) par l'utilisation de nouveaux systèmes de délivrance par vecteur. Dans la démarche traditionnelle, c'est le déclenchement de la production d'anticorps chez

l'hôte qui est le corrélat de protection primaire (inactivation de l'agent pathogène envahisseur et inhibition des événements infectieux, soit immunité stérile). Le vaccin antigrippal confère une protection en ciblant la production d'anticorps dirigés contre l'hémagglutinine (HA), une protéine de surface. Une des principales faiblesses de cette démarche est qu'en raison de l'émergence de variants résultant de la dérive antigénique, la composition du vaccin doit être modifiée pour chaque saison grippale. Une des façons d'éviter de toujours devoir modifier le vaccin antigrippal est de cibler la production d'anticorps dirigés contre d'autres protéines de surface – la neuraminidase (NA) et la protéine de matrice M2 – qui sont moins sujettes aux mutations. Les protéines M2 jouent un rôle prépondérant dans la décapsidation du virus une fois qu'il est à l'intérieur de la cellule et sont des cibles possibles d'un vaccin antigrippe A universel qui correspond à de multiples souches et sous-types.

Les immunités humorale et cellulaire reconnaissent les agents pathogènes et y réagissent par des mécanismes très différents. L'immunité cellulaire ne

[Les adjuvants] permettent une utilisation parcimonieuse des doses, c'est-à-dire qu'il faut une plus petite quantité d'antigène qu'avec un vaccin non adjuvé pour produire une immunogénicité égale ou supérieure.

prévient pas l'infection, mais elle joue un rôle important dans la clairance du virus et peut réduire la durée de la grippe (elle confère une protection clinique). En ciblant les protéines internes conservées, l'immunité cellulaire peut conférer une protection croisée contre divers sous-types du virus grippal, voire même contre le virus grippal hautement pathogène A(H5N1). Cette observation a été confirmée par de nombreuses études comportant des expériences *in vitro* sur des cellules immunitaires murines et humaines. Il faudra donc mener d'autres études pour développer des vaccins antigrippaux qui stimulent convenablement l'immunité cellulaire.

Les adjuvants sont des composés qui sont ajoutés aux vaccins pour augmenter la réponse immunitaire, mais qui en eux-mêmes ne confèrent aucune immunité. Les adjuvants ne sont pas nouveaux. L'alun (hydroxyde d'aluminium) a été le premier adjuvant approuvé dans les années 1920 et a depuis été beaucoup utilisé. D'autres adjuvants ont récemment été approuvés à l'échelle mondiale, soit le MF59, l'AS03, l'AF03, des virosomes (liposomes) et le polyoxidonium (un polyélectrolyte). Un grand nombre d'autres adjuvants font actuellement l'objet d'essais cliniques de phase I et II.

L'ajout d'adjuvants, notamment le MF59, l'AS03 et l'AF03, au vaccin contre le virus pH1N1 a été débattu et fait l'objet d'une controverse au cours de la pandémie de 2009, surtout parce que ces adjuvants n'ont pas encore été largement utilisés et sont mal connus du grand public. Les adjuvants ont de nombreux avantages. Ils permettent une utilisation parcimonieuse des doses, c'est-à-dire qu'il faut une plus petite quantité d'antigène qu'avec un vaccin non adjuvé pour produire une immunogénicité égale ou supérieure. Les adjuvants peuvent favoriser l'obtention d'une réponse immunitaire primaire plus marquée et d'une réponse mémoire plus longue. Avec un adjuvant, le plateau de la réponse mémoire après la vaccination est plus élevé une fois que la réponse immunitaire primaire s'estompe.

Au cours d'expériences sur des furets, un vaccin contre le virus H5N1 adjuvé par l'AS03 a, par rapport à un vaccin non adjuvé, réduit la charge virale dans les poumons et amélioré la survie après un test de provocation avec la même souche vaccinale du virus grippal. Un vaccin adjuvé contre le virus H5N1 peut aussi déclencher une large réponse immunitaire qui confère une protection contre des virus H5N1 d'un clade différent de celui de la souche vaccinale. Cet effet a souvent été observé avec les vaccins contre le virus H5N1 adjuvés par le MF59, l'AS03 et l'AF03 testés chez des animaux.

Enfin, l'utilisation de constructions d'ADN nu et de vecteurs viraux recombinants offre une autre possibilité pour le développement du vaccin antigrippal. Cette démarche n'est pas fondée sur l'exposition de l'hôte à des protéines antigéniques, les antigènes étant plutôt codés sur des

constructions d'ADN et administrés à l'hôte tels quels ou par l'entremise d'un véhicule viral. Un véhicule viral est un virus hautement atténué et à réplication déficiente dont les facteurs de virulence ont été éliminés et qui a un tropisme pour des cellules humaines données. Un des grands avantages de l'adaptation de la démarche fondée sur les vecteurs viraux recombinants et les constructions d'ADN à la production du vaccin contre la grippe pandémique est qu'elle est sans danger, car elle ne passe pas par la culture à grande échelle d'un virus grippal pouvant être dangereux. Le second avantage vient de la souplesse de la conception du vaccin. En effet, au moyen des techniques de recombinaison génétique, les antigènes cibles codés sur les constructions d'ADN peuvent être manipulés de façon à permettre la stimulation d'un corrélat de protection particulier. Les véhicules viraux qui peuvent servir de vecteurs vaccinaux sont les rétrovirus, les poxvirus, les adénovirus, les virus adéno-associés, les virus herpétiques et les alphavirus.

Au cours d'une étude, des macaques ont été immunisés au moyen d'un vaccin à vecteur poxviral contenant un gène HA du virus H5N1, puis soumis à

Des modifications des schémas posologiques de l'oseltamivir ont été recommandées et étaient probablement nécessaires chez les patients à haut risque, dont les enfants prématurés, les nouveau-nés, les patients recevant une thérapie de remplacement rénal et les patients de plus de 200 kg.

un test de provocation par une souche homologue ou hétérologue du virus H5N1. Par rapport à des macaques qui avaient été vaccinés par un placebo, aucun virus n'a été décelé dans les poumons des animaux ayant reçu le vaccin HA poxviral quatre jours après l'injection d'une souche homologue ou hétérologue du virus H5N1. Il y avait en outre peu ou pas d'hépatisation confluyente dans les poumons des animaux vaccinés après l'infection,

contrairement aux animaux qui avaient reçu le placebo, chez qui entre 45 et 90 % du tissu pulmonaire était touché⁵.

Pendant la phase de préparation à la pandémie, on avait prévu que le procédé contemporain de production du vaccin serait un obstacle majeur aux efforts déployés par les autorités de la santé publique pour atténuer l'impact d'une pandémie grippale. L'ampleur du problème n'est toutefois devenue apparente qu'au début de la pandémie de 2009. Cette pandémie nous a appris que le délai de production d'un vaccin contre la grippe pandémique devait être écourté de quatre à huit semaines pour assurer l'efficacité épidémiologique du vaccin. La rapidité de la disponibilité du vaccin contre la grippe pandémique et l'accès à ce vaccin sont importants pour tous les pays, mais surtout pour les pays à faible revenu, dont les ressources de santé sont limitées. Par conséquent, il faut révolutionner les technologies actuelles de production du vaccin antigrippal, ce que pourraient peut-être permettre de faire certaines des nouvelles démarches présentées à la conférence *Options VII*, mais le plus vaste problème de l'équité ne peut être négligé. Il va de soi que les nations verront au bien-être de leurs habitants avant celui des habitants d'autres nations, mais les politiciens et les décideurs du domaine de la santé publique doivent essayer de voir plus loin que leur propre pays, car les maladies infectieuses ne respectent pas les frontières géographiques. L'amélioration de la préparation et de la réponse aux pandémies des pays à faible revenu assurerait le bien-être de l'ensemble du monde.

Antiviraux

Les virus pandémiques H1N1 sont résistants aux adamantanes, dont l'amantadine et la rimantadine. C'est pourquoi le traitement contre le virus pH1N1 s'appuie largement sur les inhibiteurs de la neuraminidase. Bien que l'oseltamivir et le zanamivir soient, avec les adamantanes, les seuls antigrippaux commercialisés au Canada, un certain nombre de nouveaux médicaments sont à des stades de développement clinique divers, certains d'entre eux étant déjà homologués dans d'autres pays. Le Dr Frederick Hayden, de l'École de médecine de l'Université de la Virginie (Charlottesville, Virginie) et du Wellcome Trust (Londres, Royaume-Uni), a parlé des défis actuels

que posent les antiviraux contre la grippe et des directions à venir dans le domaine.

Efficacité contre le virus pH1N1

Des analyses rétrospectives ont montré que l'oseltamivir (Tamiflu®) avait un effet semblable sur le virus H1N1 et sur le virus de la grippe saisonnière. Pour avoir une efficacité optimale, l'oseltamivir doit être administré aux patients qui souffrent de la grippe pH1N1 dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes. Par rapport à l'administration d'oseltamivir plus de 48 heures après l'apparition des symptômes chez des patients souffrant de la grippe pH1N1, le traitement précoce a été associé à une réduction de la durée pendant laquelle le virus était décelable, de la durée de la fièvre et d'autres symptômes, du risque de pneumonie et d'autres complications de la grippe, du risque de décès chez les patients gravement malades et du risque de décès et d'admission à l'unité de soins intensifs chez les patients hospitalisés. Chez les patients à haut risque, tels que les femmes enceintes et les receveurs d'une greffe d'organe plein, le traitement précoce par l'oseltamivir pourrait aussi être avantageux. Dans ces deux groupes, le traitement précoce a été associé à une réduction du risque d'admission à l'unité de soins intensifs et de décès. Par conséquent, l'administration tardive d'oseltamivir était un facteur prédictif d'issues néfastes (p. ex. hospitalisation, admission à l'unité de soins intensifs et décès) dans les groupes vulnérables de patients atteints de la grippe pH1N1.

Nouvelles observations sur le traitement et son utilisation

Même s'il est très important d'amorcer le traitement par l'oseltamivir dans les 48 heures, l'expérience clinique obtenue pendant la pandémie de 2009 donne à penser que même tardif, le traitement par l'oseltamivir était avantageux dans les cas graves de grippe pH1N1. Des études par observation ont montré que chez les patients atteints de la grippe pH1N1 qui avaient reçu l'oseltamivir peu après leur arrivée à l'hôpital (environ trois à quatre jours après l'apparition des symptômes), le risque de décès et d'admission à l'unité de soins intensifs était plus faible que chez les patients hospitalisés qui avaient reçu le traitement encore plus tard. Les avantages du traitement tardif par l'oseltamivir demeuraient évidents chez les patients gravement malades parce

que chez eux, la réplication virale était souvent prolongée. Il ne semble pas qu'il soit avantageux de doubler la dose d'oseltamivir (de 75 à 150 mg b.i.d.), mais il serait plus efficace d'administrer l'oseltamivir pendant plus longtemps que les cinq jours habituels pour obtenir la clairance virale.

On a aussi fait d'autres observations sur l'utilisation thérapeutique des inhibiteurs de la neuraminidase (INA) pendant la pandémie de 2009. Par exemple, l'absorption entérique de l'oseltamivir (reconstitué avec de l'eau) était suffisante chez la plupart des patients gravement malades auxquels on administrait le médicament de façon extemporanée au moyen d'une sonde nasogastrique ou nasoduodénale. De plus, des modifications des schémas posologiques de l'oseltamivir ont été recommandées et étaient probablement nécessaires chez les patients à haut risque, dont les enfants prématurés, les nouveau-nés, les patients recevant une thérapie de remplacement rénal et les patients de plus de 200 kg.

Le zanamivir, dont la marque est RELENZA®, est l'autre principal INA utilisé. RELENZA® est une poudre pour inhalation qui contient un mélange de

Parmi les 304 cas de résistance à l'oseltamivir signalés dans le monde, 28 % sont survenus chez des patients gravement immunodéprimés, dont la majorité recevaient un traitement par l'oseltamivir.

zanamivir, le principe actif, et de lactose, l'excipient. Cet antiviral est contre-indiqué chez les personnes qui ont une maladie sous-jacente des voies aériennes, telle que l'asthme ou la maladie pulmonaire obstructive chronique. L'utilisation de RELENZA® contre la grippe pH1N1 était aussi limitée par le fait qu'après son inhalation, on a signalé un bronchospasme chez les patients gravement malades et un échec virologique chez les patients immunodéprimés. Le Dr Hayden a avancé que ces effets indésirables pourraient être des problèmes génériques liés à la délivrance du médicament au foyer de l'infection, lesquels étaient

particulièrement inquiétants chez les patients atteints de la grippe pH1N1 qui souffraient d'une maladie pulmonaire. C'est pourquoi le D^r Hayden a maintenu que l'innocuité et l'efficacité du zanamivir pour inhalation chez les patients gravement malades demeuraient inquiétantes et devaient être davantage étudiées.

Un autre problème lié à l'administration extemporanée de RELENZA[®] a aussi été cerné. L'administration de zanamivir reconstitué dans une solution salée au moyen de la ventilation mécanique est couramment utilisée en Thaïlande chez les patients intubés. Toutefois, les médecins ignoraient alors que le lactose que contient RELENZA[®] pouvait bloquer le filtre du ventilateur, ce qui a entraîné des décès.

Résistance aux antiviraux

L'émergence d'une résistance risque de réduire

... les associations zanamivir-oseltamivir et zanamivir-peramivir n'ont pas eu d'effet additif; dans certains cas, selon la posologie, ces inhibiteurs de la neuraminidase pourraient même avoir des effets antagonistes quand ils sont administrés en association.

l'efficacité des antiviraux contre la grippe. La mutation H274Y (remplacement de l'histidine par la tyrosine, des acides aminés, en position 274 dans la neuraminidase, une protéine de surface) est responsable de la résistance des virus grippaux à l'oseltamivir et a été largement caractérisée dans des isolats du virus de la grippe saisonnière A(H1N1). La mutation H274Y était très courante, étant retrouvée chez la presque totalité des récents isolats du virus de la grippe saisonnière A(H1N1) au Japon et dans certaines régions d'Europe, mais la majorité des isolats du virus pH1N1 testés dans le monde en 2009 demeuraient sensibles à l'oseltamivir. En date du 18 août 2010, parmi les isolats du virus pH1N1 testés dans le monde et pour lesquels les résultats avaient été communiqués à

l'OMS, 304 étaient résistants à l'oseltamivir⁶. Depuis le 30 août 2009, 12 cas de résistance à l'oseltamivir du virus pH1N1 ont été signalés au Canada⁷. Aux États-Unis, environ 1 % des virus pH1N1 testés par les CDC depuis le 1^{er} septembre 2009, sont résistants à l'oseltamivir⁸. Parmi les 304 cas de résistance à l'oseltamivir signalés dans le monde, 28 % sont survenus chez des patients gravement immunodéprimés, dont la majorité recevait un traitement par l'oseltamivir. Les autres cas sont survenus pendant ou après le traitement par l'oseltamivir (33 %), étaient associés à une prophylaxie post-exposition (6 %) ou sont survenus chez des patients qui n'avaient pas reçu d'antiviraux avant l'isolement du virus résistant (9 %). Le reste des cas touchait des patients pour lesquels on ne pouvait tirer de conclusion quant à la cause de la résistance par manque de données cliniques (24 %)⁶. Outre la mutation H274Y, on a constaté que la mutation I223R (remplacement de l'isoleucine par l'arginine, des acides aminés, en position 223 dans la neuraminidase) conférait aussi une résistance modérée à l'oseltamivir et une faible résistance au zanamivir dans les isolats du virus pH1N1 qui en sont porteurs. La mutation I223R est demeurée sporadique.

Avec les virus pH1N1, le risque d'émergence d'une résistance à l'oseltamivir en l'absence d'immunodépression chez des patients présentant une grippe de gravité légère ou modérée semblait plus faible qu'avec les virus A(H1N1) saisonniers, mais le D^r Hayden a quand même recommandé aux praticiens de la santé publique et aux professionnels de la santé de demeurer vigilants. Les modèles tant souris que furets ont montré que la capacité de réplication des virus oseltamivir et la maladie causée par ces virus étaient comparables à celles des virus sauvages, ce qui donne à penser que la valeur compétitive des virus variants n'était pas réduite. Chez les furets et les cobayes, ces virus résistants pouvaient être facilement transmis par contact direct et par voie respiratoire, selon l'isolat viral. De plus, des études chez l'humain ont montré que la résistance à l'oseltamivir pouvait apparaître après seulement deux à quatre jours de traitement et que les hôtes immunodéprimés pouvaient éliminer des virus résistants à l'oseltamivir pendant des semaines, voire des mois, indépendamment de la pression sélective médicamenteuse continue. Fait tout aussi inquiétant, des virus pH1N1 résistants à l'oseltamivir avaient été retrouvés chez des

personnes qui n'avaient, à ce que l'on sache, jamais été exposées au médicament et il y avait des grappes bien documentées dans des milieux tant communautaires que de soins.

Traitement d'association

L'association de divers antiviraux a l'avantage de perturber le cycle de vie du virus à de multiples points de contrôle critiques au même moment et de prévenir l'émergence de variants d'échappement. Le traitement d'association est utilisé contre l'infection à VIH depuis assez longtemps, mais commence à peine à être envisagé contre la grippe.

Beaucoup de nos connaissances sur le traitement d'association contre la grippe sont fondées sur des études précliniques. Par exemple, l'association de l'amantadine à l'oseltamivir ou à la ribavirine a eu des effets synergiques sur les virus grippaux A sensibles à l'amantadine dans des cultures cellulaires et chez des souris. Toutefois, l'avantage du traitement d'association disparaissait quand le virus était résistant à l'amantadine. D'autres associations de deux médicaments ont aussi eu des effets synergiques sur des virus grippaux A dans des cultures cellulaires et un modèle murin, dont l'association de l'oseltamivir à la ribavirine ou au favipiravir (nouvel antiviral à l'étude qui cible la polymérase du virus de la grippe; voir ci-dessous).

Une récente étude a de plus démontré que l'association de trois médicaments, soit l'amantadine, la ribavirine et l'oseltamivir, avait des effets synergiques sur les virus grippaux A résistants à l'amantadine et à l'oseltamivir dans des cultures cellulaires et que ses effets additifs étaient nettement plus marqués que ceux de toutes les associations de deux médicaments évaluées⁹. Des données non publiées ont en outre laissé entendre que la trithérapie avait été efficace contre le virus H1N1 résistant aux adamantanes dans un modèle murin. Un essai sera mené aux États-Unis cette année pour comparer l'association de trois antiviraux à la monothérapie contre la grippe chez des patients ambulatoires à haut risque.

Résultat peut-être le plus surprenant de l'étude préclinique sur la trithérapie, les associations zanamivir-oseltamivir et zanamivir-peramivir n'ont pas eu d'effets additifs; dans certains cas, selon la posologie utilisée, l'association de ces INA pourraient même avoir des effets antagonistes⁹. Cette nouvelle constatation est corroborée par les

résultats d'un récent essai randomisé contrôlé par placebo mené en France pendant la saison grippale 2008-2009 pour comparer l'efficacité virologique à court terme de l'association oseltamivir-zanamivir à celle de chacun de ces médicaments associé à un placebo¹⁰. Chez les adultes inscrits qui étaient atteints de la grippe A saisonnière (dont 85 % étaient porteurs d'un virus A[H3N2]), l'association oseltamivir-zanamivir a été moins efficace que la monothérapie par l'oseltamivir et à peine plus efficace que la monothérapie par le zanamivir pour la réduction de la charge virale nasale et le soulagement des symptômes cliniques. Ces résultats font ressortir à quel point il est important de mener des études précliniques minutieuses et poussées avant d'entreprendre chez l'humain des essais cliniques sur le traitement de la grippe par certaines de ces associations d'antiviraux.

Nouveaux antigrippaux

Le tableau ci-dessous ne donne pas tous les antigrippaux à l'étude, mais présente beaucoup des

L'avantage peut-être le plus important du ciblage des voies de signalisation est qu'aucun variant résistant n'a jusqu'ici été observé dans des conditions expérimentales, ce qui contraste vivement avec l'émergence facile de virus grippaux résistants à l'oseltamivir dans des cultures en série sous pression sélective médicamenteuse.

médicaments en voie de développement qui sont étudiés dans des modèles animaux ou qui font l'objet d'essais chez l'humain.

Catégorie	Médicaments
Cibles virales	
INA	Oseltamivir (voie i.v.)

	Zanamivir (voie i.v.) Peramivir (voie i.v.) A-315675 (voie orale)
INA à action prolongée	Laninamivir (topique) Dimères du zanamivir (topique)
Inhibiteurs de l'hémagglutinine	Cyanovirine-N (topique) Sialylglycopolymère (topique) Peptide inhibiteur de l'entrée (topique) FP Arbidol (voie orale)
Inhibiteurs de la polymérase	Ribavirine (voie orale, i.v. ou inhalation) Favipiravir (voie orale) Viramidine (voie orale) pARNi (voie i.v., topique)
Inhibiteurs de la nucléoprotéine	Nucléozine
Inhibiteur de la protéine 1 non structurale	JJ3297
Anticorps	Anti-HA Anti-NA Anti-M2
Cibles cellulaires	
Sialidase conjuguée	DAS181 (topique)
Inhibiteur de protéases	Aprotinine (topique)
Immunomodulateurs	Inducteurs d'IFN RIG-I (5'PPP-ARN)
Modulateurs cationiques de la muqueuse des voies aériennes	iCALM (topique)

Tous les antigrippaux actuellement homologués et beaucoup de ceux qui sont en développement agissent principalement en ciblant les composants viraux. Parmi les médicaments à l'étude qui figurent dans le tableau ci-dessus, l'oseltamivir et le zanamivir pour administration i.v., le peramivir, le laninamivir, le favipiravir et le DAS181 sont à des stades avancés du développement clinique. C'est le peramivir qui est le plus avancé, ayant déjà été homologué au Japon et en Corée du Sud. Le peramivir a aussi été largement utilisé aux États-Unis au cours de la pandémie de 2009 en vertu d'une autorisation d'utilisation d'urgence. Le laninamivir suit de près le peramivir, qui est actuellement examiné par les autorités réglementaires et dont le processus d'homologation sera bientôt terminé au Japon. Ailleurs dans le monde, le laninamivir fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase III. Le favipiravir et le DAS181 sont des antigrippaux d'une nouvelle

génération dont le mécanisme d'action diffère de celui des adamantanes et des INA. Vu leur spectre d'action, le favipiravir et le DAS181 seront de nouveaux moyens de combattre les souches du virus grippal qui résistent aux classes actuelles d'antiviraux.

Un des avantages des INA pour administration i.v. est qu'ils produisent rapidement et de façon fiable de fortes concentrations chez les patients gravement malades. En effet, les concentrations plasmatiques maximales produites par l'administration i.v. de zanamivir et de peramivir sont 50 fois plus élevées que celles produites par une double dose d'oseltamivir administrée par voie orale. Reste à déterminer si cela haussera le seuil auquel une résistance aux médicaments apparaît et produira de plus grands effets antiviraux et de meilleurs résultats cliniques chez les patients gravement malades.

Certains récents essais cliniques sur la comparaison des effets du peramivir et du laninamivir à ceux de l'oseltamivir contre la grippe saisonnière non compliquée ou grave ont donné des résultats encourageants. Une seule dose intraveineuse (300 ou 600 mg) de peramivir s'est révélée supérieure à un placebo et comparable à un traitement de cinq jours par l'oseltamivir contre la grippe non compliquée chez des adultes. Des résultats semblables ont aussi été obtenus contre la grippe saisonnière grave chez des adultes hospitalisés, de multiples doses intraveineuses (de 200 ou 400 mg) de peramivir ayant été comparables à l'oseltamivir sur le plan des effets virologiques et cliniques. Le peramivir n'a toutefois pas été supérieur à l'oseltamivir contre les variants du virus de la grippe saisonnière porteurs de la mutation H274Y. Cette observation était conforme aux résultats de tests *in vitro* de l'inhibition de la neuraminidase, qui avaient montré que la mutation H274Y responsable de la résistance à l'oseltamivir conférait aussi une résistance au peramivir dans les variants du virus de la grippe. On peut donc se demander si le peramivir pourrait remplacer efficacement l'oseltamivir pour le traitement des infections causées par des souches résistantes. Dans le cas du laninamivir, une dose unique (de 20 ou 40 mg) prise en inhalation a été comparable à un traitement de cinq jours par l'oseltamivir contre la grippe non compliquée tant chez les adultes que chez les enfants. Le laninamivir a été supérieur à l'oseltamivir contre le variant du

virus porteur de la mutation H274Y chez les enfants, mais, pour des raisons inconnues, pas chez les adultes.

Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires, c'est-à-dire qu'ils dépendent de l'hôte

Aux États-Unis, on a estimé le nombre d'années de vie perdues [en raison du virus pH1N1] à entre 334 000 et 1 973 000, comparativement à 594 000 années de vie perdues au cours d'un saison moyenne de grippe A(H3N2).

pour leur réplication et leur propagation. Ils doivent traverser de multiples membranes de la structure de la cellule hôte et interagir avec les composants cellulaires pour accomplir leur cycle de vie. Par conséquent, les interfaces entre le virus et la cellule hôte sont de nouvelles cibles susceptibles de permettre aux antiviraux de stopper la transmission du virus, ce qui révolutionne la démarche actuelle dans le domaine du développement d'antigrippaux. Le Dr Stephan Ludwig, de l'Institut de virologie moléculaire de la Westfälische Wilhelms-Universität Münster, en Allemagne, a donné un aperçu des nouvelles cibles cellulaires pour le développement d'antigrippaux.

Tous les antigrippaux actuellement à l'étude qui ciblent la fonction cellulaire peuvent généralement être partagés en deux grandes catégories : 1) les modulateurs de la réponse immunitaire et 2) les inhibiteurs des facteurs ou voies cellulaires qui régissent le cycle de vie des virus. Les immunomodulateurs peuvent à leur tour être divisés en deux groupes. Le premier contient les composés qui rétablissent ou déclenchent la réponse de l'interféron (IFN). Certains des médicaments à l'étude qui font partie de ce groupe sont l'ASN2, le PS-341 (Velcade®, médicament approuvé pour le traitement du myélome multiple et pour le traitement d'appoint du lymphome à cellules du manteau récurrent) et les agonistes des récepteurs activés par les protéases 2. Un

traitement par de faibles doses d'IFN pourrait aussi être une option utile pour la prophylaxie de la grippe. Le second groupe d'immunomodulateurs atténue la forte réaction inflammatoire que produisent les virus hautement pathogènes, et englobe souvent les inhibiteurs de cytokines inflammatoires. Les inhibiteurs de la COX-2 et les immunomodulateurs actuels, tels que les statines, la glycyrrhizine et les glitazones, sont des exemples de médicaments de ce groupe.

Outre la modulation des réponses immunitaires de l'hôte, les compléments ou voies cellulaires qui interviennent dans le cycle de vie des virus peuvent aussi être des cibles des antigrippaux. Les techniques de criblage du génome entier ont permis de cerner de nombreux facteurs cellulaires candidats qui pourraient intervenir dans le cycle de vie du virus de la grippe, mais on ne sait pas pour l'instant comment ces facteurs cellulaires interviennent dans le processus infectieux global. Par conséquent, il demeure difficile de choisir à partir des criblages celle des fonctions de l'hôte qui est la bonne et qui convient le mieux comme cible pour le développement d'antiviraux. Le Dr Ludwig a toutefois laissé entendre qu'il faut mettre l'accent sur les étapes de franchissement des membranes du cycle de vie du virus de la grippe, parce qu'elles sont préalables à l'interaction avec le virus ou à l'interférence avec les fonctions cellulaires. Il y a plusieurs de ces étapes pendant le cycle de vie du virus de la grippe : l'entrée, la fusion avec les endosomes puis la libération par les endosomes, l'import nucléaire du matériel génétique viral, l'export nucléaire de la ribonucléoprotéine (RNP) et, finalement, le bourgeonnement de nouvelles particules virales à partir de la cellule infectée. On connaît un certain nombre de facteurs cellulaires qui interviennent peut-être à chacune de ces étapes et ces facteurs pourraient offrir des possibilités pour le blocage de la réplication virale. À l'heure actuelle, toutefois, le DAS181 semble être le composé le plus prometteur de sa classe et est celui dont le développement est le plus avancé. En retirant les molécules d'acide sialique (soit les ligands HA) de la membrane de surface, le DAS181 prévient l'adsorption du virus de la grippe sur la cellule hôte, ce qui bloque l'entrée du virus aux tous premiers stades de son cycle de vie.

La transduction du signal est une cascade d'événements intracellulaires selon laquelle un stimulus produit par la liaison d'un ligand à un récepteur à la surface de la cellule est transformé en une réponse cellulaire donnée ou en un changement de la fonction cellulaire. Comme il semblerait que le franchissement des barrières membranaires par le virus soit régi par les cascades de signalisation, les composants cellulaires qui font partie des voies de transduction du signal pourraient aussi être de bonnes cibles pour les antigrippaux. Un des complexes protéiques de signalisation qui a suscité beaucoup d'intérêt est le NF- κ B. Le NF- κ B est un régulateur transcriptionnel de la réaction inflammatoire cellulaire et assure aussi la régulation de l'export de la RNP. En raison de son double rôle, c'est une bonne cible pour les antigrippaux. Les expériences préliminaires sur des cellules en culture ont démontré qu'à des concentrations thérapeutiques, les inhibiteurs du NF- κ B, tels que le SC75741, peuvent bloquer efficacement l'export nucléaire de la RNP et la réplication des virus de la grippe sans avoir d'effets secondaires cytotoxiques. L'effet immunomodulateur du SC75741 a aussi été confirmé chez des souris infectées par le virus hautement pathogène A(H5N1). En l'absence de traitement, les souris infectées par le virus H5N1 étaient gravement malades et mourraient presque toujours. En plus d'énormément améliorer la survie chez les souris infectées par le virus H5N1, le SC75741 a considérablement réduit l'expression de cytokines inflammatoires, atténuant ainsi les effets pathogènes du virus H5N1.

Comme l'a expliqué le D^r Ludwig, il y a de nombreux avantages à cibler les voies de transduction du signal pour le développement d'antiviraux. Un des avantages est leur vaste activité antivirale. Comme les voies de transduction du signal sous-tendent probablement des étapes de la réplication virale communes à de nombreux virus et comme certaines voies pourraient aussi régir la réaction inflammatoire de l'hôte, un seul médicament pourrait être efficace contre divers virus et leur pathogénèse. L'avantage peut-être le plus important du ciblage des voies de signalisation est qu'aucun variant résistant n'a jusqu'ici été observé dans des conditions expérimentales, ce qui contraste vivement avec l'émergence facile de virus grippaux résistants à l'oseltamivir dans des cultures en série sous pression sélective médicamenteuse.

Dans le domaine du traitement de la grippe, d'intéressants progrès se profilent à l'horizon. De nombreux antiviraux qui ciblent des composantes particulières du virus de la grippe sont à divers stades des essais cliniques. Le ciblage des facteurs cellulaires est une nouvelle façon d'aborder le traitement antiviral et a donné des résultats prometteurs au cours d'études précliniques. Des traitements contre la grippe associant divers antiviraux sont synergiques et peuvent même être efficaces contre les variants résistants, selon les médicaments associés. Utilisés pour le traitement d'association de la grippe, les récents antiviraux viendront élargir la gamme des options thérapeutiques.

L'action du mouvement anti-science a amené le Conseil de l'Europe à accuser les compagnies pharmaceutiques d'influencer les scientifiques et les organismes officiels responsables des normes de santé publique, dont l'OMS et ses conseillers, afin de créer une « fausse pandémie » et d'alarmer les gouvernements du monde entier pour qu'ils achètent des stocks inutiles de vaccins.

La vision en matière de santé publique

Par suite de la pandémie inattendue de grippe A(H1N1) du printemps 2009 et de sa propagation rapide, les pays du monde ont pour la première fois mis en application leurs plans de préparation pandémique. En raison des plans de préparation, la réponse globale a été nettement meilleure que dans le passé, mais la pandémie de 2009 a fait ressortir les nombreuses lacunes de ces plans et soulevé toute une gamme de questions. Pour régler certains des problèmes, le D^r Michael Osterholm, directeur du Center of Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP) de l'Université du Minnesota, a présenté sa vision des efforts de santé publique à venir en matière de préparation pandémique.

Description et compréhension des pandémies de grippe

Les autorités et intervenants de la santé publique doivent d'abord et avant tout disposer de meilleurs outils pour décrire et comprendre la gravité d'une pandémie. Faisant écho à certaines des inquiétudes exprimées par le D^r Daniel Jernigan des CDC (voir le numéro 20 de *La Note mauve*), le D^r Osterholm a souligné que l'évaluation de la gravité en fonction des statistiques de la mortalité ne reflétait que partiellement l'impact de la pandémie de 2009 et était désuète. En effet, selon le système de mesure actuel, fondé uniquement sur les estimations de la mortalité des CDC, la pandémie de 2009 a été bénigne, car seulement 12 000 décès ont été associés au virus pH1N1 aux États-Unis, chiffre considérablement inférieur aux 47 800 décès attendus au cours d'une saison moyenne de grippe A(H3N2). Ces chiffres ne révèlent toutefois pas qu'au cours de la pandémie de 2009, 90 % des décès sont survenus chez des personnes de moins de 65 ans, tandis que pendant une saison de grippe normale, 90 % des décès surviennent en général chez des personnes de plus de 65 ans. Selon le D^r Osterholm, « un décès attribuable à la grippe chez une personne de 85 ans au stade avancé de la maladie d'Alzheimer est différent d'un décès chez une femme enceinte de 26 ans par ailleurs en bonne santé ». Il a par ailleurs signalé que le nombre de décès associé au virus pH1N1 a été sous-estimé, parce que pour la première fois au cours d'une pandémie moderne, nous avons pu avoir recours à la médecine des soins intensifs, à l'oxygénation extracorporelle et aux antiviraux. Le D^r Osterholm est d'avis que le nombre de décès attribuable au virus pH1N1 aux États-Unis pourrait avoir été au moins 20 % supérieur si la pandémie était survenue en 1957 ou en 1968, avant l'avènement de la médecine des soins intensifs et des antiviraux.

En évaluant la gravité de la pandémie de 2009 en tenant compte des disparités entre les groupes d'âge touchés, aux États-Unis, on a estimé le nombre d'années de vie perdues à entre 334 000 et 1 973 000, comparativement à 594 000 années de vie perdues au cours d'une saison moyenne de grippe A(H3N2). Après rajustement en fonction de la structure d'âge de la population en 2000, le nombre d'années de vie perdues aux États-Unis au cours de la pandémie de 1918 a été d'environ 63 718 000¹¹. Pour présenter les données sur la gravité d'un autre point de vue, le D^r Osterholm a comparé l'espérance

de vie et l'âge moyen de la mort au cours des pandémies de grippe antérieures. Aux États-Unis, en 1918, l'espérance de vie était de 56,4 ans et l'âge moyen de la mort pendant la pandémie était de 27,2 ans, ce qui donne une différence de 29,2 années. Aux États-Unis, en 2009, l'espérance de vie était de 78,2 ans et l'âge moyen de la mort pendant la pandémie était de 41,0, ce qui donne une différence de 37,2 années. Les chiffres correspondants pour les pandémies de 1957 et 1968 sont respectivement de 4,5 et 8,1 années. Les pandémies de grippe ont toutes été très différentes. Le D^r Osterholm a avancé que les pandémies de 1957 et 1968 avaient ressemblé à des gripes saisonnières ayant mal tourné, mais que celles de 1918 et de 2009 avaient touché des groupes d'âge et des groupes à risque fondamentalement différents. Il soutient que la grippe n'est pas une maladie simple, et donc que les mesures de santé publique doivent être adaptées à chaque pandémie.

La santé publique attaquée

Les autorités de la santé publique subissent les contrecoups d'un mouvement anti-science dont l'importance va croissante. Ce mouvement s'articule autour d'attaques idéologiques contre l'enseignement de la théorie de l'évolution, les changements climatiques mondiaux, diverses mesures médicales et de santé publique et d'autres sciences. Ces attaques sont particulièrement énergiques quand il y a un conflit avec des positions politiques ou religieuses pseudo-scientifiques. Les adhérents du mouvement anti-science croient en général qu'en cas de conflit entre la science et l'idéologie, c'est la science qui est déficiente. Les activités du mouvement anti-science sont souvent bien orchestrées et bien financées. Les attaques visent tant la science que des chercheurs, praticiens et responsables de l'élaboration des politiques. Certaines des questions de santé publique qui sont devenues controversées ces dernières années sont la vaccination et son rôle dans l'autisme, l'utilisation du lait cru et l'exposition au rayonnement. Au cours de la pandémie de 2009, l'action du mouvement anti-science a amené le Conseil de l'Europe à accuser les compagnies pharmaceutiques d'influencer les scientifiques et les organismes officiels responsables des normes de santé publique, dont l'OMS et ses conseillers, afin de créer une « fausse pandémie » et d'alarmer les gouvernements du monde entier pour qu'ils achètent des stocks inutiles de vaccins. Cette

théorie du complot n'a que gagné en importance après que des fonctionnaires et experts du domaine de la santé se soient portés à la défense de l'OMS en s'appuyant sur des données scientifiques pour démontrer le bien-fondé des efforts qu'elle déployait pour combattre la pandémie. Cette défense a été futile et pourrait même avoir produit un effet contraire à celui recherché. La D^{re} Margaret Chan a dit qu'elle accepterait volontiers un examen de la réponse pandémique de l'OMS, mais le D^r Osterholm doute qu'un tel examen puisse dissiper les doutes et discréditer les théories du complot qui circulent.

*Les plans de préparation
pandémique doivent être assez
souples pour pouvoir être adaptés
aux particularités d'une pandémie
et doivent être assortis à des
options opérationnelles.*

Le vaccin antigrippal et son rôle dans les pandémies à venir

Le vaccin antigrippal continuera d'être la pierre d'assise des mesures de santé publique pour la prévention de la grippe et la lutte contre la propagation des virus grippaux pendant une pandémie. Le D^r Osterholm a répété beaucoup des inquiétudes énoncées par les D^{rs} Cox et Wood en ce qui a trait à l'efficacité potentielle et réelle, à la disponibilité et à la perception de l'innocuité du vaccin antigrippal. Il a comme le D^r Osterhaus insisté sur l'importance de l'investissement dans l'amélioration des technologies adjuvantes. Pour améliorer la production de vaccins, le D^r Osterholm a enjoint les intervenants de la recherche sur les vaccins et de la santé publique à unir leurs efforts pour régler les problèmes relatifs au manque de données sur l'efficacité potentielle et réelle des vaccins antigrippaux, à l'urgent besoin de méthodes radicalement différentes de production des vaccins et au mouvement anti-science qui s'oppose à l'utilisation de ces vaccins.

Rôle de la modélisation mathématique

La modélisation mathématique peut être un outil d'appoint utile pour les autorités de la santé

publique. Le D^r Osterholm a toutefois dit que les modèles doivent être fondés sur des données venant de sources dignes de foi et sur des suppositions réalistes pour être pertinents et applicables.

Selon une présentation faite à la conférence *Options VII* par le D^r Angus Nicoll, du Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies, les modèles mathématiques permettent d'expliquer en termes simples des dynamiques complexes, de quantifier des incertitudes, de générer et parfois même de vérifier des hypothèses, mais ils doivent toujours être validés. Les décideurs doivent recevoir la formation nécessaire pour comprendre les limites des modèles et remettre en question le raisonnement et les suppositions des modélisateurs. De leur côté, les modélisateurs doivent prendre position quand ils décident qu'il ne convient pas de faire des estimations dans une situation donnée parce qu'il y a trop d'incertitude. Essentiellement, pour être utiles pour la préparation et la planification pandémique et la réponse aux pandémies, les renseignements issus de la modélisation doivent mener à la prise de mesures concrètes. Les plans de préparation pandémique doivent donc être assez souples pour pouvoir être adaptés aux particularités d'une pandémie et doivent être assortis à des options opérationnelles. On peut obtenir les renseignements nécessaires en utilisant des modèles mathématiques pendant une pandémie.

La prochaine pandémie

Dans la foulée de la pandémie de 2009, le D^r Osterholm a averti les autorités de la santé publique de ne pas réduire leurs efforts de préparation. Personne ne sait quand la prochaine pandémie se produira. Comme le virus grippal hautement pathogène A(H5N1) circule encore dans certaines régions du monde, la menace d'une autre pandémie dans un avenir rapproché est tangible. En effet, on vient de signaler que le virus H5N1 avait refait surface chez des habitants de Hong Kong après sept ans d'absence¹². C'était à Hong Kong qu'avaient été signalés en 1997 les premiers cas d'infection par le virus H5N1 chez l'humain. On ignore si le virus H5N1 ou une autre souche du virus grippal sera à l'origine de la prochaine pandémie, mais nous devons être tout aussi vigilants aujourd'hui que nous l'étions en 2008. Pour être mieux préparés la prochaine fois, il nous faut de meilleures méthodes pour comprendre

et décrire la gravité d'une pandémie, de nouvelles démarches pour faire obstacle au mouvement anti-science, des vaccins antigrippaux novateurs et de nouvelles méthodes de production des vaccins. Il faut aussi un nouveau cadre pour orienter l'utilisation de la modélisation mathématique pour la prise de décisions en matière de santé publique.

Références

- [1] Wichmann O, et al. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009-2010. *Euro Surveill.* 2010 May 6;15(18). pii: 19561.
- [2] Van Buynder PG, et al. Protective effect of single-dose adjuvanted pandemic influenza vaccine in children. *Influenza Other Respi Viruses.* 2010 Jul;4(4):171-8.
- [3] Simpson CR, et al. Vaccine effectiveness in pandemic influenza - primary care reporting (VIPER): an observational study to assess the effectiveness of the pandemic influenza A (H1N1)v vaccine. *Health Technol Assess.* 2010 Jul;14(34):313-46.
- [4] Puig-Barberà J, et al. Effectiveness of seasonal 2008-2009, 2009-2010 and pandemic vaccines, to prevent influenza hospitalizations during the autumn 2009 influenza pandemic wave in Castellón, Spain. A test-negative, hospital-based, case-control study. *Vaccine.* 2010 Nov 3;28(47):7460-7.
- [5] Kreijtz JH, et al. Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing the hemagglutinin gene confers protection against homologous and heterologous H5N1 influenza virus infections in macaques. *J Infect Dis.* 2009;199(3):405-13.
- [6] OMS. Weekly update on oseltamivir resistance to influenza A (H1N1) 2009 viruses. August 18, 2010. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/oseltamivirresistant20100820.pdf> [consulté en ligne le 4 novembre 2010]
- [7] ASPC. Surveillance de l'influenza – 15 août au 28 août 2010 (semaines de déclaration 33 et 34). 3 septembre 2010. http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/09-10/w34_10/index-fra.php [consulté en ligne le 4 novembre 2010]
- [8] CDC. 2009 H1N1 Flu: International Situation Update. August 9, 2010. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/updates/international/> [consulté en ligne le 4 novembre 2010]
- [9] Nguyen JT, et al. Triple combination of amantadine, ribavirin, and oseltamivir is highly active and synergistic against drug resistant influenza virus strains *in vitro*. *PLoS ONE.* 2010;5(2): e9332. doi:10.1371/journal.pone.0009332
- [10] Duval X, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med.* 2010;7(11): e1000362. doi:10.1371/journal.pmed.1000362
- [11] Viboud C, et al. Preliminary estimates of mortality and years of life lost associated with the 2009 A/H1N1 pandemic in the US and comparison with past influenza seasons. *PLoS Curr.* 2010 Mar 20:RRN1153.
- [12] Centre of Health Protection. Department of Health, the Government of Hong Kong SAR. Woman infected with H5 in serious condition. November 17, 2010. http://www.chp.gov.hk/en/view_content/22266.html [consulté en ligne le 18 novembre 2010]

La production du présent document a été rendue possible grâce à la contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada. Les opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de l'Agence de la santé publique du Canada.