



Dénomination générique

(commerciale) : Vaccin prototype contre l'influenza de type A/H5N1

Fabricant :

Des vaccins sont en cours de mise au point par Chiron Corporation (Emeryville, CA), CSL Ltd (Commonwealth Serum Laboratories, Australie), GlaxoSmithKline (RU), Sanofi Pasteur (Swiftwater, PA) et Sinovac Biotech Ltd (Chine). Le gouvernement du Canada a accordé un contrat à ID Biomedical pour la fabrication d'un vaccin prototype contre le virus de la grippe H5N1 à fins d'essais cliniques au Canada. La livraison du prototype est attendue pour la fin d'été ou la fin d'automne 2006.¹

Indication :

On met au point des vaccins prototypes contre le virus de la grippe H5N1, que l'on soupçonne de constituer la plus importante menace en termes de pandémie potentielle.

État actuel :

Aucun vaccin n'est autorisé pour protéger les humains contre le virus H5N1. Les fabricants ont identifié des vaccins prototypes potentiels et prévoient une demande d'enregistrement pour ces derniers avant la fin de 2006.^{2,3}

Description :

Le réseau de surveillance de la grippe de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a caractérisé plusieurs virus de la grippe qui étaient isolés des humains infectés au virus H5N1 lors de la flambée de la grippe en 2004-2005 en Asie.⁴ Ces virus ont été utilisés pour produire des souches recombinantes du virus de la grippe H5N1 qu'on croit similaires à une souche pandémique potentielle. Dans ce cadre, ces virus ont fait l'objet de génétique inverse dans le but de réduire leur pouvoir pathogène.⁵

On dispose de trois prototypes de souches recombinantes du virus H5N1 à l'intention de la mise au point d'un vaccin : A/Vietnam/1194/04, A/Vietnam/1203/04 et A/Hong Kong/213/03.⁴ Les vaccins prototypes basés sur la souche A/Vietnam/1203/04 sont fabriqués en cultivant les souches H5N1 inactivées chez des œufs de poule vivants. C'est la méthode traditionnelle pour la production d'un vaccin. Afin d'accélérer le cycle de production, les fabricants ont mis au point des méthodes pour élaborer des vaccins utilisant des cultures cellulaires à la place d'œufs.⁶

Traitements existants :

L'OMS a émis des lignes directrices pour la prise en charge clinique des personnes infectées par la grippe aviaire.⁷ Elles préconisent l'administration d'antiviraux, y compris les inhibiteurs de la neuraminidase, l'osteltamivir (Tamiflu) et le zanamivir (Relenza), dès que possible. L'OMS conseille également d'inoculer contre la grippe saisonnière les personnes les plus à risque d'une exposition au virus grippal H5N1 qui circule en Asie (par ex. les travailleurs agricoles chez les producteurs de poulet et les travailleurs de la santé).⁷ Bien que les vaccins contre les virus grippaux saisonniers de type A ne préviennent pas une infection au virus de la grippe aviaire H5N1, la vaccination pourrait réduire le risque



d'une infection simultanée aux sous-types humains H1 et H3 du virus de type A. Une infection simultanée aux virus de la grippe humaine et aviaire peut entraîner un réassortiment génétique des virus, ce qui présenterait le plus gros risque en termes d'émergence d'un nouveau virus grippal à pandémie potentielle.⁸

Coût : En cas de pandémie de la grippe aviaire, on s'attend à ce que les vaccins soient proposés gratuitement aux personnes les plus à risque d'infection.⁹ Selon le Plan canadien de lutte contre la pandémie d'influenza, les travailleurs de la santé, les ambulanciers, les auxiliaires médicaux ainsi que les travailleurs du secteur de l'hygiène publique doivent être immunisés en premier, suivis par les employés de services essentiels et les personnes à haut risque de séquelles sévères ou fatales en cas d'infection grippale.⁹ La décision de vacciner les enfants et les adultes sains serait assujettie aux stocks adéquats disponibles du vaccin.

Données probantes : Chiron prévoit de lancer les essais cliniques pour son vaccin au début de 2006 aux États-Unis et en Europe.¹⁰ Chiron évaluera également son adjuvant du vaccin, MF59. Des études précédentes ont montré que l'association de l'adjuvant MF59 à un vaccin H5N3 (contre le virus grippal H5N3 non pathogène) a incité des taux d'anticorps productifs contre la souche H5N1, même pour la dose la plus faible évaluée.^{11,12}

CSL Ltd. a initié un essai clinique pour évaluer son vaccin prototype contre le virus H5N1 en octobre 2005.¹³ L'étude devrait recruter 400 adultes sains âgés de 18 à 45 ans.

GlaxoSmithKline a annoncé ces projets de publier les résultats préliminaires d'une étude clinique sur son vaccin prototype expérimental contre le virus H5N1. Le fabricant prévoit de tester son adjuvant en sulfate d'aluminium avec le vaccin H5N1, ce qui pourrait permettre une prise en charge à des doses plus faibles. Une formulation à faible dose pourrait donner lieu à un approvisionnement plus important, en cas de besoin.

Sanofi pasteur a lancé un essai clinique de phase I impliquant un vaccin prototype contre la grippe aviaire en avril 2005. L'essai, dont l'objectif est d'évaluer l'innocuité du vaccin et sa capacité à induire une réponse immunitaire, a randomisé des volontaires adultes sains afin de recevoir soit deux injections IM du placebo salin (N=50) ou 7,5, 15, 45, ou 90 µg du vaccin contre la grippe A/H5N1 de type A (N=100/groupe de dose).¹⁴ Les données préliminaires pour 113 des 452 participants ont montré que deux doses de 90-µg du vaccin expérimental, administrées à quatre semaines d'intervalle, ont suscité la réponse immunitaire la plus forte.¹⁵ Un essai clinique de suivi de phase II est en cours afin de déterminer si une troisième dose, administrée cinq mois après la deuxième, permet plus d'immunité que les deux doses.¹⁴ En décembre 2005, Sanofi pasteur a publié les résultats préliminaires de l'essai suggérant que l'utilisation d'un adjuvant (sulfate d'aluminium)



pour stimuler la réponse immunitaire pourrait aider à étaler légèrement les stocks du vaccin contre la grippe aviaire H5N1. L'essai impliquant 300 patients a montré que deux doses de 30 µg du vaccin, administrées en même temps que l'adjuvant, ont induit une réponse immunitaire comparable à celle suscitée par les vaccins contre la grippe saisonnière.¹⁶ Sanofi pasteur a également lancé le recrutement d'adultes âgés sains pour participer à une étude de réglage posologique de phase I/II pour le vaccin contre le virus H5N1 influenza de type A. Environ 240 adultes de 65 ans et plus seront recrutés. L'essai a débuté en octobre 2005 et devrait durer environ 15 mois.¹⁷

Sinovac Biotech Ltd., basé à Pékin, a reçu le feu vert des autorités de réglementation en Chine (le *SFDA*) le 22 novembre 2005 pour lancer des essais cliniques humains sur un vaccin prototype pandémique contre la grippe H5N1.¹⁸ Le SFDA a accéléré la demande d'approbation de Sinovac. Les essais cliniques se concentreront sur l'innocuité du vaccin et l'immunogénicité chez l'homme et ils établiront la posologie ainsi que les schémas de vaccination appropriés.

Effets indésirables : Les données préliminaires de l'essai de phase I de Sanofi pasteur suggèrent que le vaccin prototype contre le virus H5N1 est sûr et peut faire l'objet d'évaluations sur d'autres populations, y compris les adultes âgés et les enfants sains.¹⁹

Commentaire : Depuis le 25 novembre 2005 en Asie, il y a eu 132 cas confirmés d'infection au virus de la grippe aviaire H5N1 chez les humains, entraînant la mort de 68 personnes.²⁰ La plupart des cas d'infection au virus H5N1 se sont produits chez les travailleurs aux exploitations avicoles et aux marchés. Le risque de transmission du virus H5N1 d'homme à homme a été limité.²¹ Si une souche du virus grippal H5N1 à transmission d'homme à homme fait surface, l'expérience acquise lors de la mise au point et de l'évaluation clinique des vaccins prototypes devrait permettre le développement et la production en série rapides d'un vaccin contre le virus H5N1 pandémique. Reste à voir si le virus qui émergera ressemblera aux prototypes des virus et si les vaccins fabriqués seront efficaces. Étant donné que peu de pays ont élaboré des plans de préparation pandémique, la mise en œuvre d'une stratégie appropriée en matière de livraison de vaccins pourrait s'avérer compliquée.

- Références :**
1. Branswell H. *Feds sign H5N1 flu vaccine deal* [news release]. Toronto: Canoe; 2005. Available: <http://www.cnews.canoe.ca/CNEWS/Canada/2005/11/28/1327876-cp.html> (accessed 2005 Nov 28).
 2. Zarocostas J. Industry steps up efforts to develop avian flu vaccine. *BMJ* 2005;331(7526):1164.
 3. *China's Sinovac Biotech authorised to trial bird flu vaccine* [news release]. New York: Forbes.com; 2005. Available: <http://www.forbes.com/business/feeds/afx/2005/11/24/afx2352984.html> (accessed 2005 Nov 28).

Médicament émergent

VACCINS CONTRE LA GRIPPE AVIAIRE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



4. *Availability of H5N1 prototype strains for influenza pandemic disease development*. Geneva: World Health Organization; 2005. Available: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avian_influenza_prototype_strains/en/ (accessed 2005 Nov 30).
5. Webby RJ, Perez DR, Coleman JS, Guan Y, Knight JH, Govorkova EA, et al. Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet* 2004;363(9415):1099-103.
6. Audsley JM, Tannock GA. The role of cell culture vaccines in the control of the next influenza pandemic. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4(5):709-17.
7. *Guidelines for the use of seasonal influenza vaccine in humans at risk of H5N1 infection*. Geneva: World Health Organization; 2004. Available: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/seasonal_vaccine/en/ (accessed 2005 Nov 30).
8. Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353(13):1374-85.
9. *Canadian pandemic influenza plan*. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2004. Available: <http://www.phac-aspc.gc.ca/cpip-pclcpi/> (accessed 2005 Dec 10).
10. New Chiron flu vaccine moves forward [news release]. In: *in-PharmaTechnologist.com*. Montpellier (France): Decision News Media; 2005. Available: <http://www.in-pharmatechnologist.com/news/ng.asp?n=63498-chiron-flu-vaccine-cell-culture> (accessed 2005 Dec 1).
11. Nicholson KG, Colegate AE, Podda A, Stephenson I, Wood J, Ypma E, et al. Safety and antigenicity of non-adjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a randomised trial of two potential vaccines against H5N1 influenza. *Lancet* 2001;357(9272):1937-43.
12. Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG, Podda A, Wood JM, Zambon MC, et al. Cross-reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses after vaccination with nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. *J Infect Dis* 2005;191(8):1210-5.
13. Phase 1a study of a pandemic influenza vaccine. In: *ClinicalTrials.gov* [database online]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2005. Available: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00136331> (accessed 2005 Dec 20).
14. Evaluation of a booster dose of A/Vietnam/1203/04 (H5N1) vaccine administered at 6 months to healthy adult subjects after a two dose schedule at 0 and 1 months. In: *ClinicalTrials.gov* [database online]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2005. Available: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00240968> (accessed 2005 Dec 20).
15. Enserink M. Avian influenza. 'Pandemic vaccine' appears to protect only at high doses. *Science* 2005;309(5737):996.
16. Roos R. Sanofi says H5N1 vaccine with adjuvant may go further [news release]. In: *Center for Infectious Disease Research & Policy (CIDRAP)*. Minneapolis: University of Minnesota; 2005. Available: <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/influenza/panflu/news/dec1505sanofi.html> (accessed 2005 Dec 16).



17. A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase I/II, dose-ranging study of the safety, reactogenicity, and immunogenicity of intramuscular inactivated influenza A/H5N1 vaccine in healthy elderly adults. In: *ClinicalTrials.gov* [database online]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2005. Available: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00230750> (accessed 2005 Dec 20).
18. *Sinovac receives approval to commence human clinical trials for pandemic influenza vaccine* [news release]. Beijing: Sinovac Biotech; 2005. Available: <http://www.sinovac.com/Investors/2005/11/yngy-cbenyo.htm> (accessed 2005 Dec 1).
19. Heiberg M. Hopeful news on human H5N1 vaccine, but production concerns considerable [news release]. In: *Center for Infectious Disease Research & Policy (CIDRAP)*. Minneapolis: University of Minnesota; 2005. Available: <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/influenza/panflu/news/aug082005vaccine.html> (accessed 2005 Dec 16).
20. *Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO*. Geneva: World Health Organization; 2005. Available: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_11_25/en/index.html (accessed 2005 Nov 30).
21. Weir E. The changing ecology of avian flu. *CMAJ* 2005;173(8):869-70. Available: <http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/173/8/869> (accessed 2005 Dec 22).

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)