

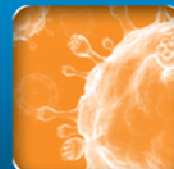
RAPPORT

de la session du vendredi 27 novembre 2009

« ASPECTS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES
DES INFECTIONS À VIRUS A(H1N1)v »

- Transmission et mesures de limitation de la diffusion du virus
F. Carrat
- Formes cliniques et particularités des grippes à A(H1N1)v
C. Chidiac
- Groupes à risque (*InVS*)
I. Bonmarin
- Vaccins antigrippaux pandémiques et immunité
C. Weil-Olivier

Rapporteurs : Anne Mosnier et Catherine Weil-Olivier



La transmission de la grippe et les mesures de limitation de la diffusion du virus ont été analysées par **F. Carrat**.

Trois modes de transmission sont connus: les gouttelettes d'un diamètre supérieur à 8 µm sont émises lors de la toux, ont un faible rayon d'action et un rôle primordial (que les masques évitent); les aérosols formés par les « Droplets nuclei » de taille inférieure à 5µm persistent plus de 4 heures et ont un grand rayon d'action; enfin la contamination des surfaces.

La part respective de chaque mode est difficile à fixer notamment quant aux surfaces contaminées. Il a ainsi été démontré que la persistance du virus sur les billets de banque atteint 3-4 J (Thomas A, Appl Environ Microbiol 2008, 74 :3002). Au foyer d'un enfant infecté la recherche virale par RT-PCR a été effectuée sur 14 types de surface (Boone SA. J infect 2005 ;51 :103) et trouvée sur la surface d'un ordinateur sans que l'on puisse affirmer néanmoins le caractère infectieux du virus. En maison de retraite, milieu fermé, Lapidus et al ont mis en évidence la contamination par le virus de la grippe amené par un auxiliaire de soin.

On dispose de très peu d'information sur le rôle des aérosols: chez les cochons d'inde, un éloignement entre eux d'un peu plus d'un mètre protège ceux qui ne sont pas infectés de ceux qui le sont (Murabeka S JID 2009); le rôle des conditions environnementales (température, humidité) a été mis en évidence (Lowen A. Plos pathogens 2007 ;3e51): l'air froid sec favorise la transmission; en air chaud la transmission a lieu en air sec et en air humide.

L'intérêt des masques a été évalué dans quelques études.

Un essai randomisé conduit en France l'année dernière avec gripmask®, en groupes parallèles, a évalué l'efficacité du port du masque chirurgical (enfants et adultes) dans la réduction de la transmission secondaire de la grippe dans les foyers. L'objectif principal était la diminution du nombre de cas secondaires (calcul du taux d'attaque secondaire).

Il était prévu une durée maximale du port de masque de 5 jours par les malades, son changement toutes les 3 h et son port chaque fois qu'une

personne non infectée entrant dans la pièce. Les foyers inclus dans l'étude comportaient entre 3 et 8 personnes dont au moins une âgée de plus de 5 ans et au moins une ayant un syndrome grippal de type A, confirmé par test rapide.

Les résultats ont été établis à partir de 105 familles incluses - 52 familles avec masques / 53 familles contrôle - et respectivement 148 et 158 sujets contacts, dans 3 régions (Aquitaine, Franche Comté, Ile de France) avec 50% des syndromes grippaux consultant dans les 1^{eres} 24h des symptômes. Quelque soit la définition retenue pour les syndromes grippaux il n'a pas été constaté de différence entre le groupe « masque » et les contrôles. Le port du masque a été considéré comme une gêne car chaud, humide, et apportant une douleur des élastiques. La compliance a été moyenne avec 10/30 masques prévus utilisés, un nombre moyen de jours de 3.8 où le masque était porté, l'usage de 2.5 masques par J et une durée horaire moyenne de 3.7h.

Cette étude a été interrompue lors de la survenue de la pandémie A/H1N1 2009. De plus, la saison dernière a été marquée par la modestie de l'épidémie de grippe ; il était prévu 372 foyers afin de démontrer une diminution de 24% à 14% du nombre de cas secondaires.

A Hong Kong, où deux pics épidémiques annuels sont observés, Cowling et al (Ann Intern Med) ont étudié 306 familles utilisant des masques en présence d'un membre ayant une grippe confirmée au laboratoire avec ou sans usage des solutés hydro-alcooliques SHA ; un groupe contrôle sans ces mesures servait de témoin. L'objectif principal était la recherche de cas secondaires. Le recueil des données était fait par une infirmière passant dans les premières 36h. Le taux d'attaque secondaire des gripes confirmées au laboratoire était plus faible, sans différence significative, que dans le groupe contrôle dans les familles utilisant masques et SHA ou SHA seuls. Néanmoins, la différence devenait significative si l'intervention avait lieu dans les 36 heures suivant le diagnostic du cas index aussi bien pour les gripes confirmées que pour les syndromes grippaux. Les conclusions ont été que les SHA semblent diminuer le risque (12% masques + SHA, 5% si SHA ; différence non significative quelque soit le critère diagnostic) et ont une bonne adhérence des personnes, celle-ci étant inférieure pour les masques.

Une étude a porté sur deux saisons de grippe sur l'entourage adulte d'enfants grippés et a comparé le port du masque M95/FFP2 au masque chirurgical par les adultes – non encore infectés. Un suivi virologique des sujets symptomatiques assurait le diagnostic. Quelque soit le groupe : contrôle (n=50)/ masque chirurgical (n= 47) /masque filtrant FFP2 (n=46) aucune différence n'a été démontrée. Il faut noter la faible proportion de virus grippaux et le problème de compliance de port de masque. (mcIntyre et al. EID 2009;15:233)

Enfin, une étude portant sur les Infirmières a comparé le masque chirurgical au masque filtrant dans un essai de non infériorité (Loeb, JAMA 2009 ;302 :17). Aucune différence significative n'a été mise en évidence.

En conclusion ces études ont été conduites dans le contexte de grippe saisonnière et l'on peut penser qu'en période pandémique l'observance et la compliance seraient différentes ce qui empêche toute extrapolation. Il n'y a pas eu d'études d'efficacité. Les deux facteurs clef sont la compliance et l'usage des SHA.

Parmi les commentaires il faut signaler que la contagion commence avant les symptômes et est plus forte dans les 1eres 24 h : ces études commencent donc un peu tard. L'intervention est d'autant plus efficace que les masques sont déjà à la maison. Enfin l'environnement joue un rôle avec le degré de confinement (nombre de sujets dormant dans une pièce), le mode de chauffage. En France, l'étude Copanflu s'intéresse à 1000 familles et prend en compte les flux d'air, la surface du logement et le mode de chauffage.

Les formes cliniques et les particularités du H1N1v ont été revues par C. Chidiac.

L'expression de la grippe commune repose sur 4 études dont une venant du Japon, et deux dans le contexte de l'armée américaine. Il s'agit de sujets jeunes (âge médian 16-21 ans) dont les signes majeurs sont la fièvre, et la toux et plus accessoirement les myalgies et les céphalées. En ambulatoire les douleurs

pharyngées, une conjonctivite, une rhinorrhée sont associées et les signes digestifs présents dans 9 à 25% des cas. Le portage viral (cadets US air force) et le taux de culture positive augmentent en fonction du degré de la fièvre, de l'existence de symptômes et de leur durée.

Les données d'hospitalisation reposent sur quatre études (américaines, mexicaine, australienne). Il s'agit d'adultes jeunes (âge médian 26 à 42 ans) hospitalisés pour syndrome respiratoire fébrile (la dyspnée est un signe d'alerte) accompagné des autres signes classiques généraux et digestifs. Une pneumonie confirmée radiologiquement (infiltrats pulmonaires) existe dans 40 à 100% des cas. La fréquence d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë SDRA a varié de 10% (USA) à 56% (Mexique). Le recours aux soins intensifs a été de 25% (USA) à 56% (Mexique) et à la ventilation mécanique de 16% (USA) à 56% (Mexique). L'usage des INA a concerné 39 à 83% des patients. Aucun facteur de risque n'était identifié pour 21% (USA) à 66% (Mexique). Le taux de décès a varié de 7% (USA) à 39% (Mexique).

Une étude de 1088 patients portant plus précisément sur le risque d'hospitalisation et la létalité par âge (Louie JK. JAMA 2009) montre un risque d'hospitalisation particulièrement fort chez les enfants âgés de moins de un an: 12/100 000 alors que la létalité dans ce groupe d'âge est faible 0.01. Le taux de létalité dépasse 0.1 au delà de l'âge de 18 ans.

En ce qui concerne les formes sévères les données de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris au 16 novembre 2009 montrent, tous âges confondus, une augmentation rapide par semaine du nombre de formes graves en soins intensifs et une augmentation du recours à l'ECMO. L'étude mexicaine (Chowell G NEJM, 2009; 361: 674) montre un décalage dans la survenue de maladie respiratoire sévère vers les tranches d'âge jeune : 32-44 ans, des scores de gravité marqués et une absence de facteurs de risque dans 30 à 51% des cas.

Quatre études (américaine, canadienne, mexicaine, australienne et zélandaise) confirment ces données. Parmi les facteurs de risque, la pathologie respiratoire

chronique (l'asthme vient en premier), l'obésité morbide et l'immunodépression sont prédominants.

Le délai d'hospitalisation a été de 2 à 7 jours (médiane de 4 à 6 jours). Après hospitalisation, l'aggravation a été très rapide avec une médiane de 1J pour le passage en unité de soins intensifs. La ventilation mécanique était nécessaire dans 69 à 83% des cas et le recours à l'ECMO de 4.2 à 11.6%. Le taux de pneumonies bactériennes secondaires approchait 20-25%, les agents responsables étant chez l'enfant le *Staphylococcus aureus*: 35%, le pneumocoque et l'*Haemophilus influenzae*. D'autres complications à type de défaillance multi-viscérale, insuffisance rénale, lymphopénie, désordres neurologiques (neuro cognitifs, pertes de connaissance chez les enfants, SGB, encéphalopathies) ont été signalées.

Selon les équipes, l'usage des médicaments inotropes, vasopresseurs et des stéroïdes a concerné la moitié à deux tiers des patients. Un traitement antibiotique était constant. Près de 2/3 à 3 / 4 des patients ont reçu des INA ; selon Jain S (NEJM, 2009) leur apport précoce est favorable pour les sujets hospitalisés et pour Dominguez-Cherit G (JAMA, 2009) ils sont associés à un meilleur taux de survie (OR 8.5). Les facteurs prédictifs de mortalité étaient les scores de gravité élevés, l'insuffisance rénale associée, une thrombopénie, l'existence de facteurs de risque, un âge avancé. Le taux de décès a varié de 17 à 41% des cas sévères (en cas d'ECMO il était constaté un taux de décès de l'ordre de 20%); ils étaient liés à des hémorragies pulmonaires et intracrâniennes. A l'anatomo-pathologie les lésions interstitielles avec œdème de la paroi alvéolaire, nécroses, micro embols et les infiltrats inflammatoires prédominaient.

En conclusion la majorité des patients atteints de grippe A/H1N1v font une forme modérée proche de la grippe saisonnière. Les formes graves ont concerné des sujets jeunes dont une proportion notable (environ 30%) n'avait pas de facteurs de risque. Parmi les facteurs de risque, la grossesse occupe avec les maladies respiratoires chroniques (notamment l'asthme chez l'enfant) et l'obésité une place prépondérante. L'expression clinique des formes graves est celle d'un syndrome infectieux avec toux, difficultés respiratoires (dyspnée, hypoxie par pneumonie virale) et parfois signes digestifs. Hospitalisation et

décès ont été observés à tout âge. Les patients ont souvent « trainé » avant d'être hospitalisés avec détérioration clinique rapide après l'admission. Environ 30% des formes graves étaient des SDRA. Le recours aux soins intensifs a impliqué une hospitalisation longue. Le portage viral chez ces patients a été prolongé. Les surinfections bactériennes (pneumonie bactérienne) ont touché environ 20-25% des patients.

Toutes ces données sont en faveur d'un traitement curatif précoce devant toute suspicion de grippe en période de circulation franche du virus A/H1N1v.

Une revue de la littérature a analysé les groupes à risque de formes graves (I. Bonmarin), reprenant les données publiées venant de l'hémisphère Sud et de l'hémisphère Nord.

En Australie et Nouvelle Zélande (NEJM 2009) les 856 séjours en unités de soins intensifs (recueil exhaustif) de 187 centres prenant en charge des adultes et des enfants atteints de grippe A/H1N1v confirmée ont été repris sur la période du 1^{er} juin au 31 août 2009.

L'incidence globale était de 28.7/Million d'habitants, plus élevée chez les enfants âgés de moins de 1 an et les adultes de 25-64 ans. Le taux de grippe confirmée A/H1N1v était 15 fois supérieur à celui des années 2004-2008.

Les facteurs de risque étaient absents dans un tiers des cas. Présents, il s'agissait avant tout de pathologie respiratoire sous jacente (33% des patients versus 13% dans la population générale), d'obésité (29% versus 5% dans la population générale) et des femmes enceintes

(9% versus 1% dans la population générale). Enfin les populations indigènes étaient surreprésentées : 25% vs 10% en population générale.

Un total de 103 décès a été enregistré soit un taux de 17%, le risque étant plus élevé en cas de ventilation mécanique (OR 5.5), co-morbidité (OR 2.6) et augmentant avec l'âge.

Aux USA (NEJM 2009) entre le 1^{er} mai et le 19 juin 2009, 272 cas A/H1N1v confirmés représentaient 25% des sujets hospitalisés pendant cette période. L'âge médian était de 21 ans en hospitalisation et de 29 ans en réanimation.

Les facteurs de risque étaient absents dans 1/3 des cas. La pathologie chronique respiratoire était notée dans 36% des hospitalisations, 28% des séjours en réanimation et 21% des décès; la grossesse dans 7% des hospitalisations, 9% des séjours en réanimation et 16% des décès; l'obésité morbide dans 26% des hospitalisations, 32% des séjours en réanimation.

Les INA ont été administrés à 75% des patients et seuls 39% les ont reçus dans les 48h suivant l'apparition des symptômes.

En Californie, Louie JK (JAMA, 2009) a repris les données de 1088 personnes ayant une grippe A/H1N1v confirmée hospitalisée ou décédés. L'incidence d'hospitalisation était la plus forte chez les enfants âgés de moins de 1 an (11.9/ 100 000) et chez les sujets de 70 ans et plus. En présence de facteurs de risque FR, la mortalité était plus forte chez les sujets de 50 ans et plus. Les FR classiques (68%) étaient les pathologies respiratoires chroniques, la grossesse et l'obésité morbide avec Index de Masse Corporelle > 40 (dont la plupart avec FR associés). La nécessité de la réanimation a concerné 31% des patients. Un total de 51% des patients a reçu des INA dans les 48 heures suivant le début des signes.

Une revue de 145 décès pédiatriques liés à la grippe dont 129 confirmés A/H1N1v est parue dans le MMWR du 13 novembre 2009. Par comparaison, sur les 5 saisons antérieures de grippe une moyenne de 82 décès annuels était enregistrée. Leur répartition par tranche d'âges était : 14% < 1 an ; 11% entre 2 et 4 ans, et 35% entre 5 et 11 ans. La plupart (92%) avait des FR.

En Espagne (Critical care, septembre 2009) 32 cas confirmés chez des adultes ont été observés en juin et juillet 2009 ; dont la moitié sans FR. parmi les FR, l'obésité morbide occupait une place notable (10 cas / 32). Un total de 6 décès était enregistré.

Les données de la France métropolitaine (InVS) ont été au début centrées sur les cas hospitalisés (514 cas non graves ont été ainsi répertoriés jusqu'au 3 novembre) et depuis la semaine 45 (début novembre) sur les formes graves exclusivement. Le recueil était initialement centralisé puis a été décentralisé aux Cires et aux réanimations pédiatriques et adultes.

Alors que durant l'été 2009 le nombre d'hospitalisation était variable et le nombre de formes graves peu élevé, on assiste depuis la semaine 41 à une augmentation hebdomadaire du nombre de formes graves. Au 24 novembre 2009, parmi les 357 cas graves (répartition par tranche d'âge : < 1 an : 5%, 1-14 ans : 13%, 15-64 ans : 74% et 9% pour les 65+ ans), le taux de décès a été de 13%. Le risque de mortalité est accru par l'âge, une pathologie chronique respiratoire, notamment l'asthme, la grossesse, l'obésité morbide (risque multiplié par 7) et le diabète. Les décès sont en augmentation depuis la semaine 42 : 68 décès sont liés à grippe, dont la majorité confirmée A/H1N1 ; 9% d'entre eux en l'absence de FR ; deux décès ont été notés chez des femmes enceintes.

En conclusion les FR identifiés sont ceux de la grippe saisonnière (pathologie respiratoire chronique, grossesse). Lors de la grossesse l'immunité est modifiée ; une infection virale, dont la grippe aura plus d'impact au 3^e trimestre (problème de mécanique ventilatoire), tout FR augmentant encore le risque. Le risque incomplètement élucidé de l'obésité morbide identifié au cours de la grippe A/H1N1v pourrait être sous tendu par des FR associés comme une insuffisance respiratoire, un syndrome restrictif, des apnées du sommeil. Enfin, l'absence de tout FR est retrouvée dans toutes les séries à des taux variables non négligeables (20 à 30%).

Les vaccins antigrippaux pandémiques ont été présentés par C. Weil-Olivier

Cette présentation générale reprend les principes, réflexions et nécessités portant sur les vaccins monovalents pandémiques A/H1N1v.

Il était nécessaire d'avoir un vaccin spécifique de la souche pandémique devant l'apparition de ce virus nouveau du type A/H1N1, pathogène pour l'homme, capable de transmission inter-humaine facile et touchant une population en grande partie naïve c'est-à-dire sans immunité spécifique vis-à-vis de cette souche.

Le concept européen d'enregistrement d'un vaccin pandémique a reposé sur le travail élaboré dans les années 2003-2005 vis-à-vis des souches A/H5N1 (virus aviaire très éloigné des virus humains habituels, extrêmement létal pour l'homme) ayant abouti à l'enregistrement de trois vaccins prototypes « mock-up » à usage pandémique : celvapan® (Baxter), focetria® (Novartis) et pandemrix® (GSK). Dans le contexte d'une souche pandémique autre (ici A/H1N1v) le même principe de fabrication est gardé avec remplacement de la souche des vaccins prototypes par la souche pandémique. L'expérience acquise avec les vaccins A/H5N1 en terme de réponse immune exigeait d'une part deux injections à au moins 3 semaines d'intervalle pour obtenir des résultats compatibles avec une protection clinique et d'autre part soit un adjuvant de type squalène soit un virion entier, les vaccins inactivés « classiques » étant moins immunogènes. Ces bases là ont été gardées initialement avec les vaccins pandémiques A/H1N1v, confortées par l'avis de l'OMS que cette souche ne pouvait être assimilée à une souche variante « minime » des virus saisonniers (contrairement aux USA qui ont développé d'emblée des vaccins A/H1N1 non adjuvantés développés à partir des vaccins saisonniers de la grippe).

Sachant que le développement de ces vaccins pandémiques devrait être aussi rapide que possible pour répondre aux besoins de protection de la population face à la survenue de la pandémie, des principes intangibles ont porté sur

- le maintien d'une qualité de fabrication au-delà de tout soupçon avec des contrôles de qualité aussi réguliers et rigoureux que lors de la production des vaccins saisonniers
- une exigence accrue en terme de réponse immune (anticorps anti-hémagglutinine obtenus 3 semaines après l'injection vaccinale): les trois critères sérologiques classiques retenus par le CHMP de l'EMA devaient être remplis, alors qu'un seul des trois suffit pour l'enregistrement des vaccins annuels saisonniers

- une obligation de données immunologiques et de tolérance / réactogénicité dans toutes les tranches d'âge à partir de l'âge de 6 mois en commençant par les adultes sains de 18 à 60 ans. Les techniques utilisées pour évaluer la réponse immune ont été multipliées et sont en cours de standardisation internationale sous l'égide de l'OMS.
- un plan de gestion de risque validé par le CHMP comportant deux volets principaux : études d'efficacité sur le terrain, en coordination avec « l'European Center of Diseases Control and prevention » ECDC et un plan de pharmacovigilance européen et décliné dans chaque Etat Membre. Ce dernier porte sur les événements survenant à court, moyen ou long terme après la vaccination, pouvant être sous forme de registre (notamment pour les femmes enceintes).

Tout ceci n'a pu se faire en un temps - apparemment - court qu'au prix d'un travail multidisciplinaire européen intense, débuté à l'annonce de la pandémie, poursuivi durant l'été et l'automne. Les délais de fabrication et de production ont été maintenus, en réalité analogues à ceux des vaccins saisonniers. Les données d'immunogénicité et de tolérance en fonction des tranches d'âge ont été revues par les autorités européennes de semaine en semaine dès leur parution, ce qui explique l'adaptation progressive des recommandations nationales au fil des résultats validés.

Il a ainsi été enregistré en Europe dès octobre 2009, deux vaccins monovalents adjuvantés (famille des squalènes) : pandemrix® et focetria®, cultivés sur œuf, à virion fragmenté ou antigène de surface, ayant une quantité réduite d'antigène hémagglutinine HA et un vaccin à virion entier, non adjuvanté produit sur culture cellulaire : celvapan®. Ce dernier est utile chez les sujets ayant une allergie avérée aux protéines de l'œuf.

Entre 18 et 60 ans, les trois vaccins font la preuve après une injection d'une réponse immune répondant aux trois critères exigés. Chez l'enfant, dès la première injection de vaccin adjuvanté pandemrix® la réponse immune obtenue quelque soit l'âge répond aussi aux critères exigés ; les données sont en attente pour les deux autres vaccins.

On manquait au départ de données dans certaines populations (les femmes enceintes, les enfants jeunes de moins de 2 ans, les groupes de personnes immunodéprimées).

La France souhaitant avoir à disposition pour les populations citées plus haut un vaccin non adjuvanté et répondre au principe de précaution, a accordé une autorisation de mise sur le marché au panenza® (SP-MSD ; virion fragmenté, cultivé sur œuf, contenant 15 µg d'HA) selon la procédure classique de reconnaissance mutuelle en novembre 2009. Des données très récentes de la littérature montraient que d'autres vaccins pandémiques non adjuvantés contenant 15µg classiques d'HA démontraient une réponse immune satisfaisante chez l'adulte sain. Dans l'ensemble ces vaccins monovalents pandémiques non adjuvantés donnent un profil de réponse selon l'âge équivalent à ce qui est observé avec les vaccins saisonniers : deux injections sont nécessaires chez les enfants jusqu'à l'âge de 9 ans. D'autres vaccins pandémiques sont encore en cours de développement en Europe.

L'accumulation rapide des données ne permet pas encore de répondre à certaines questions : bien qu'un schéma à une injection remplisse les critères attendus et exigés à partir de l'âge de 10 ans (et pour pandemrix® chez l'enfant plus jeune), certaines études montrent une amplification de la réponse immune après la deuxième injection notamment chez l'enfant jeune : serait-ce utile pour assurer une protection clinique plus solide? La durée de protection n'est pas connue à moyen et long terme à ce jour : il n'est pas exclu qu'une deuxième injection ultérieure soit utile pour renforcer la réponse immune en cas de survenue décalée de deuxième vague pandémique. De plus si la réponse immune précoce est similaire pour les vaccins adjuvantés et non adjuvantés, on ne peut dire qu'elle sera conservée à moyen et long terme de façon identique pour ces deux catégories de vaccins. Tout virus grippal ayant une tendance naturelle au glissement antigénique par mutation ou réassortiment, une immunogénicité croisée avec un variant serait intéressante, apportée par les vaccins adjuvantés mais pas par les vaccins non adjuvantés. Conçus dans le contexte de la pandémie, ces vaccins en présentation multidose préférentielle contiennent de ce fait obligatoirement du thiomersal en faibles quantités afin d'éviter la contamination bactérienne : source d'inquiétudes malgré le respect des règles strictes européennes. De même, les adjuvants de type squalène, bien que déjà utilisés à large échelle dans certains vaccins de grippe saisonnière ont été l'objet de questions multiples autant du corps médical que du public.

En pratique, pour faire face à cette crise sanitaire potentielle, chaque pays européen a établi des recommandations de ces vaccins pandémiques. Elles ont été réfléchies depuis mai-juin, avant même que des données épidémiologiques et cliniques aient été réunies -celles-ci sont arrivées progressivement au fil de l'été – et que les vaccins ad'hoc aient été enregistrés : il était de ce fait impossible d'anticiper sur la qualité de la réponse immune en fonction des tranches d'âge. Ceci explique les nombreuses adaptations ultérieures (et la simplification) des recommandations au fil des connaissances acquises de semaine en semaine. De plus la production et donc la mise à disposition des doses vaccinales ne pouvait être que progressive face à une pandémie qui elle n'attendrait pas : il était de ce fait indispensable d'établir des groupes de priorité dans la population, après les professionnels de santé nécessaires au maintien du fonctionnement adéquat des systèmes de soins. A terme néanmoins, les autorités françaises souhaitaient pouvoir proposer cette vaccination à toute personne la demandant. Les deux principes qui ont régi ces recommandations en France ont de ce fait été la protection individuelle rapide des populations les plus vulnérables et dès que possible la possibilité de limiter la circulation et la transmission du virus pandémique en proposant une vaccination large. Ceci se faisant dans le respect de la balance bénéfice risque : bénéfices apportés par la vaccination en terme de réduction des formes sévères et de la mortalité face aux risques de la pandémie et aux risques éventuels des vaccins. Dans les premières semaines, la perception par le public du risque de la pandémie et des événements indésirables potentiels des vaccins, notamment adjuvantés a été en décalage par rapport au risque « rationnel ». La nouveauté des centres de vaccination, la mise en place logistique de la campagne de vaccination, les informations (pluri) hebdomadaires parfois difficiles à intégrer tant du côté de la pandémie que du côté des vaccins y ont contribué.

En conclusion, les connaissances acquises pour les vaccins de la grippe dans le contexte pandémique sont multiples. Elles contribueront au développement ultérieur de ces vaccins à visée saisonnière notamment chez l'enfant.