

# COVARS

Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires

---

Webinaire Mission COREB nationale  
*Coordination Opérationnelle Risque Epidémique et Biologique*

## Influenza aviaire hautement pathogène Vaccinations humaines : où en sommes-nous?

---

**Pr Brigitte Autran**

COVARS, Présidente  
[brigitte.autran@sante.gouv.fr](mailto:brigitte.autran@sante.gouv.fr)

Pr Emérite, Sorbonne-Université  
Cimi-Paris (Centre de recherches Immunologie & Maladies Infectieuses, UMR Inserm-SU 1135)  
[brigitte.autran-ext@aphp.fr](mailto:brigitte.autran-ext@aphp.fr)

# Vaccins contre l'IAHP

---

- Rationnel pour la préparation de vaccins
- *Vaccins animaux*
- Vaccins humains :
  - Influenza Saisonniers
  - Préparation de vaccins HPAI (H5N1)
    - Stock
    - Développement

## Avis en réponse à la double saisine de Mme & M. les Ministres de la Santé et de la Prévention et de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche



Nos Réf. : D-23-022847

Paris, le 07 DEC. 2023

Le Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

Le Ministre de la Santé et de la Prévention

à

M<sup>me</sup> Brigitte AUTRAN  
Présidente du Comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires  
COVARS  
14, avenue Duquesne  
75350 PARIS 07SP

Madame la Présidente,

Les crises sanitaires successives auxquelles la France a été confrontée ces dernières années rendent nécessaire de mettre à jour l'anticipation et la gestion des risques afin d'assurer la protection de la population française, la pérennité du système de santé et la continuité économique du pays lors de la survenue de situations sanitaires exceptionnelles.

La situation nationale et internationale est marquée par de nouvelles épidémies, parfois liées aux changements climatiques majeurs et à une évolution des modes de vie majorant le risque d'importation et de circulation de maladies émergentes. La prise en compte de ces nouveaux risques via une approche globale, portée notamment par le concept de « Une seule santé », nous amène à considérer l'ensemble des facteurs d'émergence des maladies afin d'anticiper au mieux. Aux risques épidémiques s'ajoutent les risques d'autres catastrophes naturelles ou d'accidents industriels, ainsi que les menaces terroristes découlant du contexte géostratégique mondial instable.

Dès lors, il est de notre responsabilité de promouvoir une approche pluridisciplinaire, intégrée et globale des enjeux sanitaires qui appellent la mise à jour de notre planification sectorielle et gouvernementale, associée à la préparation de notre système sanitaire, en encourageant la collaboration effective et inclusive des organismes d'expertise et de recherche couvrant en santé humaine, vétérinaire et environnementale.

C'est dans ce contexte de réflexion globale et de renforcement de l'anticipation des risques que nous sollicitons votre expertise afin d'analyser les risques et menaces déjà identifiées et susceptibles d'être à l'origine de situations sanitaires exceptionnelles majeures sur le territoire national dans les 2 à 5 prochaines années, aussi bien en métropole que dans les territoires outre-mer.

L'objectif serait de pouvoir disposer d'une révision des analyses des risques et menaces sanitaires potentielles existantes et prendre en considération dans les prochaines années afin d'adapter nos dispositifs et moyens de réponse dans un contexte de contraintes calendaires et de ressources.

Pour ce faire, vous pourrez prendre en compte les travaux menés par d'autres instances, et notamment le Haut conseil de la santé publique dans le domaine infectieux et environnemental ou encore le secrétariat général de la Défense et de la Sécurité nationale (SGDSN) pour ce qui concerne les travaux de planification gouvernementale déjà réalisés ou projetés. Je tiens toutefois à rappeler que les questions relatives aux risques NRCB et bioterroriste sont prioritaires à traiter dans le cadre de la présente saisine.

2

Nous vous remercions de bien vouloir me remettre votre rapport avant le 31 décembre 2023. Les services de la DGSI et de la DGRH se tiennent à votre disposition pour un échange si vous le souhaitez.

Nous vous prions d'agréer, Madame la Présidente, l'expression de notre considération distinguée.

Le Ministre de l'Enseignement Supérieur et  
de la Recherche

Sylvia RETAILLEAU

Le Ministre de la Santé  
et de la Prévention

Aurélien ROUSSEAU

## Avis du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires (COVARS)

du 3 Avril 2024  
[www](http://www.covars.fr)

## Evaluation des Risques de Situations Sanitaires Exceptionnelles majeures pour la santé humaine en France au cours des années 2025-2030

➤ 1<sup>er</sup> risque de SSE majeure pour la France (tous territoires) : Pandémie respiratoire à virus influenza zoonotique

# Estimation des risques de SSE liées aux Maladies Infectieuses

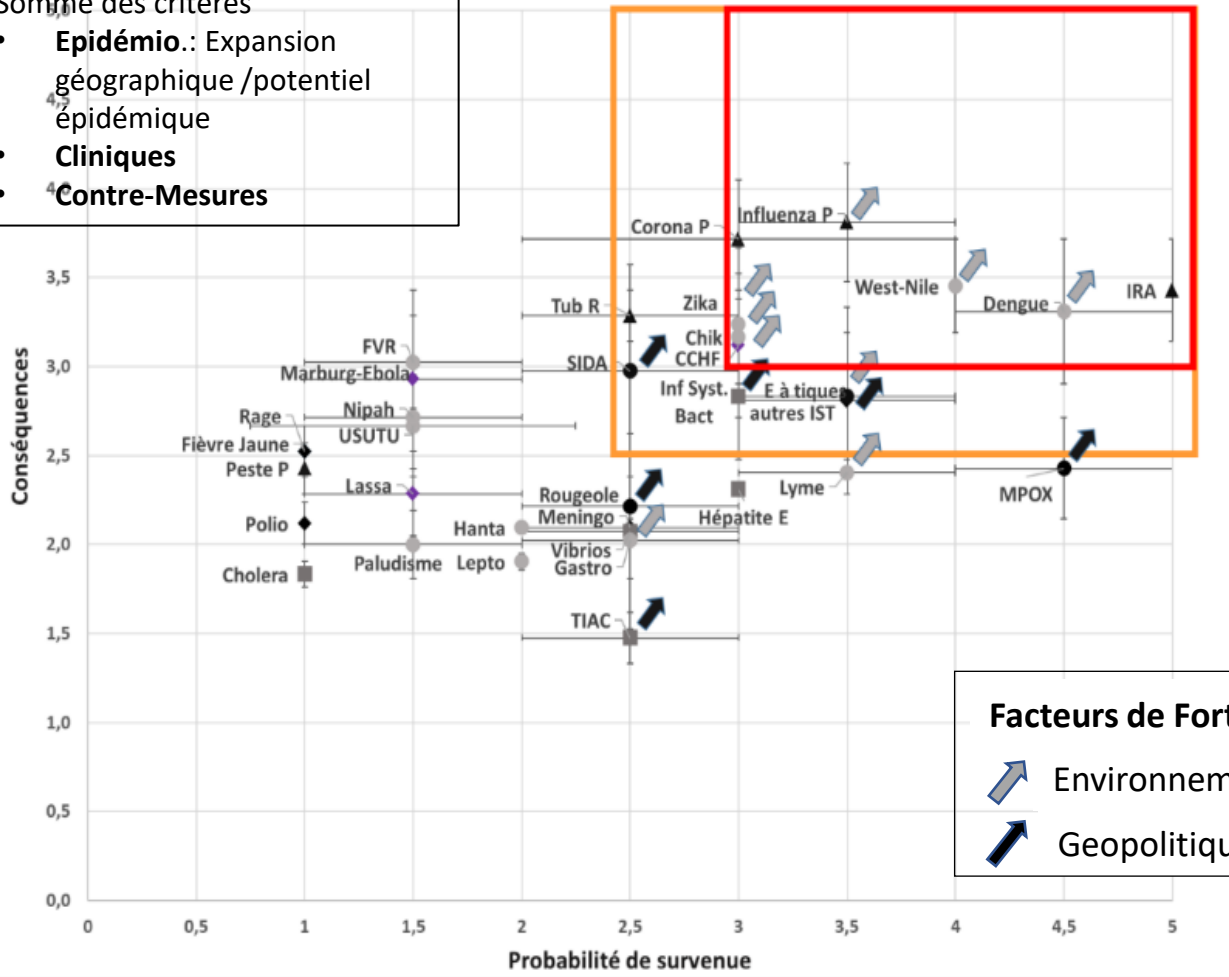
en fonction de leurs conséquences, selon les territoires et les facteurs environnementaux ou géopolitiques

## Conséquences =

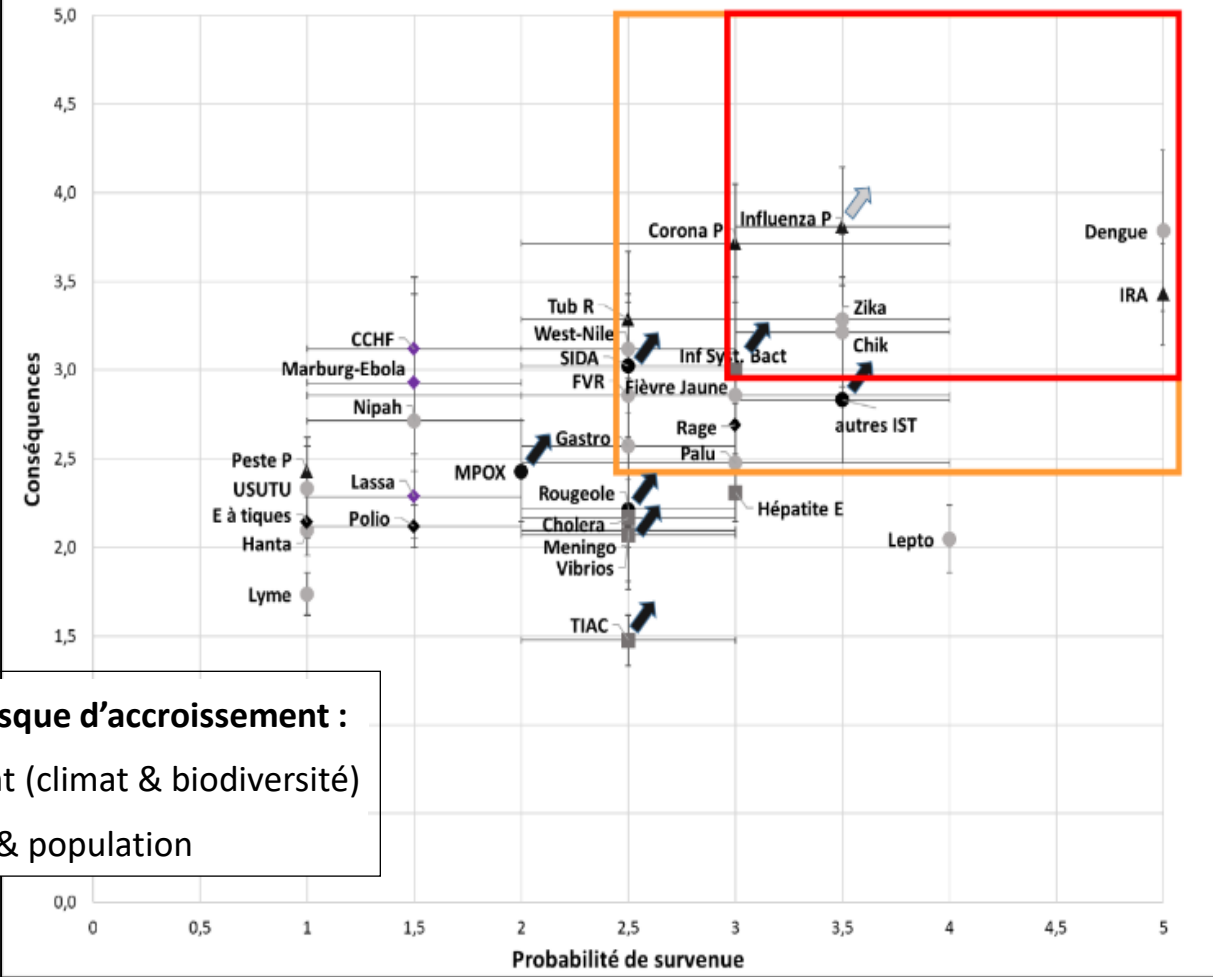
Somme des critères

- **Epidémio.**: Expansion géographique / potentiel épidémique
- **Cliniques**
- **Contre-Mesures**

## Hexagone et Corse



## Outre-Mer



### Facteurs de Fort risque d'accroissement :

- ↗ Environnement (climat & biodiversité)
- ↘ Géopolitique & population

-Rectangles Rouges et Oranges : risques majeurs et modérés de SSE

-Flèches : « risque d'augmentation » en lien avec les facteurs de risque

d'origine environnementale (grises) ou les facteurs de risque géopolitique (noires)

-Marqueurs : Maladies à transmission vectorielle (rond gris) et autres maladies par approche syndromique

# Rationnel pour la préparation de Vaccins contre l'IAHP

---

## ▪ **Pandémie Aviaire:**

- 1996: H5N1: Epidémie à Hong Kong d'élevages avicoles: 100% de mortalité
- **1998-2022:** vagues successives dans les élevages avicoles, propagées par des oiseaux sauvages,
  - 2021/22: Asie; Europe: épidémie aviaire majeure (22 millions de volailles abattues en France); Amériques...

## ▪ **Pandémie chez Mammifères** : H5N1 clade 2.3.4.4b :

- **70 espèces touchées** / 5 continents : mortalité de 97 % => **Risque pour Biodiversité**
- **2024, USA: 1<sup>e</sup> épidémie de vaches laitières** : 1<sup>er</sup> spill-over d'oiseau sauvage à H5 clade 2.3.4.4b B3.13 =>> 800 troupeaux : 16 États, 2<sup>e</sup> spill-over détecté (NMTS in Nevada : 30/1/2025 (sous-type D1.1)
  - Pas de mortalité mais infection +++ du **lait**; transmission par contact / lait (traites et transports)

## ▪ **Dissémination à l'Homme:**

- **500 Cas humains sporadiques** environ en 25 ans; mortalité : 30%; contact avec volailles;
- **>70 cas US** : par contact avec lait cru, volailles; sans gravité mais 2 cas graves, 1 mort; 7% de séropositivité chez éleveurs US

## ⇒ **Risque pandémique humain?**

⇒ **Actuellement FAIBLE en population générale, modérée pour professions exposées (aux USA):**

- Faible adaptation à l'homme de H5N1 bovin + **absence de transmission inter-humaine**
- Mais: **meilleure adaptation aux mammifères** (H5N1 bovin)

**risques croissants de réassortiment génétique** entre virus aviaire et humain :

**triple Exposition des Eleveurs:** Oiseaux, Bovins & Porcs



SCIENTIFIC OPINION

## Preparedness, prevention and control related to zoonotic avian influenza

**Vaccination against HPAI of animals** : can be a highly useful tool to prevent and control HPAI spread

when **integrated into a broader strategy of disease prevention and control** (EFSA AHAW Panel, 2023, 2024; EFSA and ECDC, 2024).

- ✓ **Different vaccines** against HPAIVs available (EFSA AHAW Panel, 2023); USA develop an AI vaccine to be used in cattle.
- ✓ **Main key points** defining the usefulness of vaccination for AI in poultry :
  - **reduction in virus circulation** among poultry : helps in lowering the overall viral load in the environment, reduces the chances of outbreaks and subsequent spread => **indirect reduction of the risk of human exposure** to the virus;
  - **should complement other measures** already in place in poultry and wild birds => **integrated approach**;
  - **prevention of economic losses and welfare impair** by preventing large outbreaks.
- ✓ **Challenges to Vaccination** against HPAI in poultry and limitations :
  - **Correlate of protection**: lack of a reliable immunity threshold indicating protection and of knowledge of the duration of protective immunity hamper the planning and implementation of effective vaccination campaigns.
  - **Antigenic matching** and **Risk of vaccine-induced mutants** imposes **Continuous surveillance** in vaccinated animals.

□ **USDA assesses vaccine to protect cattle from bird flu virus** , Apr 24, 2024

# Vaccins contre l'IAHP

---

- Rationnel pour la préparation de vaccins
- *Vaccins animaux*
- Vaccins humains :
  - Influenza Saisonniers
  - Préparation de vaccins HPAI (H5N1)
    - Stock
    - Développement

# Vaccins humains pour la Protection du personnel exposé

## Vaccination Saisonnière anti-influenza

### ➤ HAS et Anses: Avis de la HAS du 25 avril 2022 et de l'ANSES du 11 juillet 2022 :

- **Vaccination contre la grippe saisonnière**, recommandée chez les professionnels exposés aux virus porcins et aviaires
  - double finalité : - réduire le risque de transmission des virus de grippe saisonnière humaine aux animaux d'élevage (porcs notamment).
    - limiter le risque de co-infection virus humains et aviaires favorisant le réassortiment entre les deux virus,
    - sans constituer une mesure de protection individuelle des personnes exposées contre les virus influenza zoonotiques.

### ➤ COVARS

Avis du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires¶

(COVARS)¶

8 juin 2023¶

Sur le RISQUE SANITAIRE de GRIPPE AVIAIRE lié à L'INFLUENZA AVIAIRE HAUTEMENT PATHOGENE (IAHP)¶

Le COVARS recommande de :

- 1) **dès que possible une stratégie DIVA de vaccination des volailles** accompagnée d'une communication ciblée, tout en maintenant les mesures de biosécurité dans une approche globale de gestion de l'élevage (cf recommandations ANSES et de l'UE).
- 6) **Vaccination contre la grippe saisonnière les personnes en contact** avec des oiseaux
- 7) **Composer des stocks stratégiques de vaccins pré-pandémiques.**

### ➤ EFSA | Seasonal influenza vaccination of occupationally exposed persons to avian influenza : 2024

- to minimise the risk of reassortment between avian and human seasonal influenza strains,
- apply to occupational groups before the influenza season, but cross-protective benefits (against AIVs) : probably small.
- combine vaccination with comprehensive preventive strategies.
- Implementing seasonal influenza vaccination in high-risk settings for AI : a valuable opportunity to identify barriers to vaccination, evaluate the effectiveness of immunisation campaigns and enhance pandemic preparedness.



# Vaccins humains Pré-Pandémiques anti-H5N1

---



Food and Agriculture  
Organization of the  
United Nations



World Health  
Organization



World Organisation  
for Animal Health

## Updated joint FAO/WHO/WOAH public health assessment of recent influenza A(H5) virus events in animals and people

Assessment based on data as of 18 November 2024

20 December 2024

- Candidate vaccine viruses (CVV) published in September following the WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus
- Majority of **circulating clade 2.3.4.4b** viruses react well to at least 1 of the post-infection ferret antisera raised against existing CVVs,
  - an increasing proportion of clade 2.3.2.1c viruses from Cambodia and Viet Nam had reduced reactivity with post-infection ferret antiserum raised against an existing CVV.
  - Thus, a new CVV from **clade 2.3.2.1c** was proposed.
  - List of available zoonotic influenza candidate vaccine viruses (CVVs) which include A(H5N1) viruses and potency testing reagents is updated on the WHO website.

# Vaccins humains Pré-Pandémiques anti-H5N1

## Influenza A(H5) candidate vaccine viruses

Based on current genetic, antigenic and epidemiologic data, no new CVVs are proposed. The available and pending A(H5) CVVs are listed in Table 2.

**Table 2. Status of influenza A(H5) candidate vaccine virus development\***

Candidate vaccine viruses (like virus) <sup>†</sup>	Clade	Institution <sup>‡</sup>	Available
CDC-RG (A/Viet Nam/1203/2004)	1	CDC	Yes
SJRG-161052 (A/Viet Nam/1203/2004)	1	SJCRH	Yes
NIBRG-14 (A/Viet Nam/1194/2004)	1	MHRA	Yes
NIBRG-88 (A/Cambodia/R0405050/2007)	1.1	MHRA	Yes
IDCDC-RG34B (A/Cambodia/X0810301/2013)	1.1.2	CDC	Yes
SJRG-166614 (A/duck/Hunan/795/2002)	2.1.1	SJCRH/HKU	Yes
CDC-RG2 (A/Indonesia/5/2005)	2.1.3.2	CDC	Yes
NIIDRG-9 (A/Indonesia/NIHRD11771/2011)	2.1.3.2a	NIID	Yes
SJRG-163222 (A/bar-headed goose/Qinghai/1A/2005)	2.2	SJCRH/HKU	Yes
IBCDC-RG7 (A/chicken/India/NIV33487/2006)	2.2	CDC/NIV	Yes
SJRG-163243 (A/whooper swan/Mongolia/244/2005)	2.2	SJCRH	Yes
IDCDC-RG11 (A/Egypt/2321-NAMRU3/2007)	2.2.1	CDC	Yes
NIBRG-23 (A/turkey/Turkey/1/2005)	2.2.1	MHRA	Yes
IDCDC-RG29 (A/Egypt/N03072/2010)	2.2.1	CDC	Yes
IDCDC-RG13 (A/Egypt/3300-NAMRU3/2008)	2.2.1.1	CDC	Yes
NIBRG-306 (A/Egypt/N04915/2014)	2.2.1.2	MHRA	Yes
SJRG-166615 (A/common magpie/Hong Kong/5052/2007)	2.3.2.1	SJCRH/HKU	Yes
IDCDC-RG30 (A/Hubei/1/2010)	2.3.2.1a	CDC	Yes
SJ007 (A/duck/Bangladesh/19097/2013)	2.3.2.1a	SJCRH	Yes
IDCDC-RG63A (A/duck/Bangladesh/17D1012/2018)	2.3.2.1a	CDC	Yes
SJ003 (A/barn swallow/Hong Kong/D10-1161/2010)	2.3.2.1b	SJCRH/HKU	Yes
NIBRG-301 (A/duck/Viet Nam/NCVD-1584/2012)	2.3.2.1c	MHRA	Yes
SJ009 (A/chicken/Guiyang/1153/2016)	2.3.2.1d	SJCRH/HKU	Yes
SJ002 (A/chicken/Hong Kong/AP156/2008)	2.3.4	SJCRH/HKU	Yes
IBCDC-RG6 (A/Anhui/1/2005)	2.3.4	CDC	Yes
CBER-RG1 (A/duck/Laos/3295/2006)	2.3.4	FDA	Yes
SJRG-164281 (A/Japanese white eye/Hong Kong/1038/2006)	2.3.4	SJCRH/HKU	Yes
IDCDC-RG36 (A/chicken/Bangladesh/11rs1984-30/2011)	2.3.4.2	CDC	Yes
IDCDC-RG35 (A/Guizhou/1/2013)	2.3.4.2	CDC/CCDC	Yes
<sup>7</sup> IDCDC-RG42A (A/Sichuan/26221/2014) (H5N6)	2.3.4.4a	CDC/CCDC	Yes
IDCDC-RG71A (A/Astrakhan/3212/2020) (H5N8)	2.3.4.4b	CDC	Yes
CBER-RG8A (A/Astrakhan/3212/2020) (H5N8)	2.3.4.4b	FDA	Yes
IDCDC-RG78A (A/Am. wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021)	2.3.4.4b	CDC	Yes
NIID-002 (A/Ezo red fox/Hokkaido/1/2022)	2.3.4.4b	NIID	Yes
IDCDC-RG43A (A/gyr falcon/Washington/41088-6/2014) (H5N8)	2.3.4.4c	CDC	Yes
NIID-001 (A/duck/Hyogo/1/2016) (H5N6)	2.3.4.4e	NIID	Yes
SJRG-165396 (A/goose/Guiyang/337/2006)	4	SJCRH/HKU	Yes
IDCDC-RG12 (A/chicken/Vietnam/NCVD-016/2008)	7.1	CDC	Yes
IDCDC-RG25A (A/chicken/Vietnam/NCVD-03/2008)	7.1	CDC	Yes
IDCDC-RG65A (A/Guangdong/18SF020/2018) (H5N6)	2.3.4.4h	CDC	Yes
IDCDC-RG69A (A/ck/Vietnam/RAHO4-CD-20-421/2020-like) (H5N6)	2.3.4.4g	CDC	Yes

## Candidate vaccine viruses in preparation

	Clade	Institution	Availability
IDCDC-RG75A (A/chicken/Ghana/20/2015-like)	2.3.2.1f	CDC	Pending
A/Guangdong/18SF020/2018-like (H5N6)	2.3.4.4h	CCDC	Pending
CNIC-HB29578 (A/Hubei/29578/2016-like) (H5N6)	2.3.4.4d	CCDC	Pending
CNIC-FJ21099 (A/Fujian-Sanyuan/21099/2017-like) (H5N6)	2.3.4.4b	CCDC	Pending
SJ010 (A/chicken/Vietnam/NCVD-15A59/2015) (H5N6)	2.3.4.4f	SJCRH	Pending
A/chicken/Ghana/AVL-76321VIR7050-39/2021-like	2.3.4.4b	CDC	Pending

\*All listed CVVs have been produced using reverse genetics

<sup>†</sup>Where not indicated, the virus subtype is H5N1

<sup>‡</sup>Institutions developing and/or distributing the candidate vaccine viruses:

CDC – Centers for Disease Control and Prevention, United States of America

NIV – National Institute of Virology, India

CCDC – Chinese Center for Disease Control and Prevention

FDA – Food and Drug Administration, United States of America

HKU – The University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region, China

MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (previously known as NIBSC), United Kingdom

NIID – National Institute of Infectious Diseases, Japan

SJCRH – St. Jude Children's Research Hospital, United States of America

23 February 2024

## ➤ 4 vaccins anti-H5N1 clade 2.3.4.4b

- USA: production de 10 millions de doses de 2 vaccins d'ici avril pour utilisation en anneau autour de cas



- **Emergency procedure : Fast-track approval** of a new vaccine developed once an influenza pandemic is declared around **70 'active' days** instead of the usual 210. However, the emergency procedure is considerably slower than the procedure required to activate a pandemic preparedness vaccine.
  
- **Modification of seasonal flu vaccines :**
  - allows authorised seasonal flu vaccines to be modified for use against pandemic flu, by **swapping the seasonal virus strains with the pandemic strain.**
  - can only be considered in **selective circumstances** (scientific evidence suggesting the modified vaccine could provide protection against pandemic flu.)
  
- **Zoonotic influenza vaccines**
  - For immunisation during **outbreaks of influenza coming from animals**, including when public health authorities anticipate a possible pandemic caused by the virus strain or a similar strain.
  - Vaccines currently available = virus A/H5 (bird flu) = authorised centrally in the EU:
    - **Zoonotic Influenza Vaccine Seqirus = A/H5N8 strain matching the currently circulating clade 2.3.4.4b to ensure protection.**
    - Aflunov and Celldemic = A/H5N1 strains belonging to older clades no longer circulating, so they are not expected to protect but if required they can be modified rapidly to match circulating viruses.

# Vaccins pandémiques humains: Réactivité croisée entre H5N8 Astrakhan et le clade H5N1 bovin

## ➤ Preclinical studies :

- **HA** of the currently circulating **HPAI H5N1 clade 2.3.4.4b** virus : **similar to the H5N8 (A/Astrakhan/3212/2020-like) clade 2.3.4.4b virus**, isolated from a russian farm worker in 2020 : **only 4 AA differences**,
- **Cross-reactivity of** ferrets antisera generated against **H5N8 A/Astrakhan/3212/2020 clade 2.3.4.4b** virus / **the H5N1 clade 2.3.4.4b** (A/Texas/37/2024) virus isolated from a Texas dairy farm worker (*Uyeki et al. NEJM 2024, US-CDC 2024*)

## Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus

### Infection in a Dairy Farm Worker

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

Published May 3, 2024 | N Engl J Med 2024;390:2028-2029 | DOI: 10.1056/NEJMc2405371 | VOL. 390 NO. 21

**Supplemental Table 1.** Hemagglutination inhibition assay of HPAI A(H5Nx) viruses

REFERENCE ANTIGENS	Subtype	Clade	IDCDC-RG71A	IDCDC-RG78A	IDCDC-RG80A
IDCDC-RG71A (A/Astrakhan/3212/2020-like)	H5N8	2.3.4.4b	<b>160</b>	80	160
IDCDC-RG78A (A/American Wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021-like)	H5N1	2.3.4.4b	80	<b>160</b>	320
IDCDC-RG80A (A/chicken/Ghana/AVL-763_21VIR7050-39/2021-like)	H5N1	2.3.4.4b	40	40	<b>320</b>
TEST ANTIGENS					
A/Texas/37/2024, conjunctival swab isolate	H5N1	2.3.4.4b	80	160	320
A/Texas/37/2024, nasopharyngeal swab isolate	H5N1	2.3.4.4b	40	160	320

HI assay results :  
ferret Ab titers against  
clade 2.3.4.4b HPAI A(H5)  
candidate vaccine viruses  
and cross-reactivity titers  
compared to the virus isolated  
from the Texas dairy farm  
worker.

# Vaccins pandémiques humains: Réactivité croisée entre les vaccins pré-pandémiques et clade bovin

Brief Communication

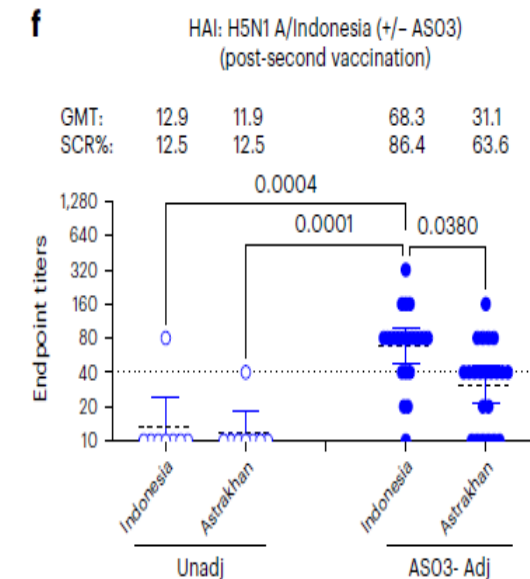
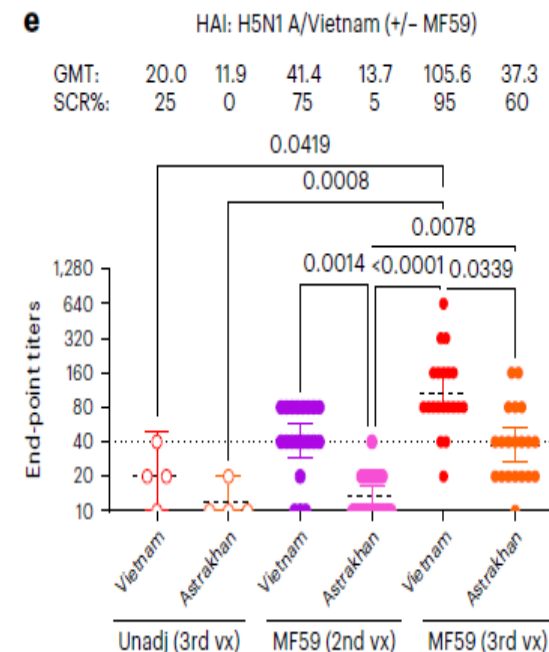
<https://doi.org/10.1038/s41591-024-03189-y>

## Licensed H5N1 vaccines generate cross-neutralizing antibodies against highly pathogenic H5N1 clade 2.3.4.4b influenza virus

nature medicine

S Khurana et al. 2024

- 3 H5N1 vaccines from early 2000s strains of HPAI H5N1 (A/Vietnam, clade 1, and A/Indonesia, clade 2.1) virus, licensed and stockpiled in USA (and EU) for pre-pandemic preparedness :
  - unadjuvanted ( 90µg HA, Sanofi Pasteur)
  - adjuvanted with MF59 (7,5µg HA Seqirus) or AS03 (3,75 µg HA, GSK) :
- HA of the A/Astrakhan/3212/2020 strain :  
30 AA differences with HA of H5N1 clade 1 and clade 2.1 strains
- Huma sera Cross-reactivities of the 3 stockpiled vaccines from earlier sera from vaccinees: Seroconversion rate
  - 2inj. Sanofi Vaccine = 25% (HI) and 58% (MN) / Astrakhan
  - 3 inj. Seqirus vaccine+MF59 = 60% (HI) and 95% (MN) / Astrakhan
  - 2 inj. GSK vaccine + AS03 = 63,6% (HI) and 77,3% (MN) / Astrakhan





# Pandemic vaccines against human avian influenza (H5N1)

---

Classical pandemic vaccine type: On-Going clinical trials

- **A/Astrakhan/3212/2020 strain : a candidate vaccine virus for the current HPAI H5N1 clade 2.3.4.4b strain.**
  - **Candidate vaccine Clinical studies :**
    - A/Astrakhan/3212/2020 cell-based Ag + MF59 (NCT05874713) :
      - **Study to Evaluate Safety and Immunogenicity of Different Priming and Booster Regimens With Adjuvanted H5N8 and/or H5N6 Influenza Vaccine in Adults (N=480) (BARDA)**
        - **End-points: safety and immunogenicity**
    - A/Astrakhan/3212/2020 egg-derived Ag + AS03 (NCT05975840) under evaluation in adults
      - **Study is to assess the safety and immunogenicity of different formulations of monovalent Influenza A/Astrakhan/3212/2020-like virus vaccine with AS03 (A vs B) adjuvant system in adults greater than or equal to 18 years of age.**

# Intérêt des vaccins à ARNm pour les infections émergentes : Grippe pandémique et grippe zoonotique

Avantages observés durant la pandémie de Covid-19 : très probablement applicables dans le cas d'une grippe pandémique, du fait de:

- la rapidité de synthèse et,
- la possibilité de produire en grandes quantités sans utiliser d'œufs pour produire les vaccins classiques contre la grippe : limite lors de l'épisode de grippe pandémique H5N1 en 2005, ce qui a nécessité de diminuer la dose et l'ajout d'un adjuvant, compliquant et ralentissant les développements.
- L'approche polyvalente développée sur un vaccin pan H5 capable de protéger contre des virus appartenant à des lignages différents.
- Le développement de vaccins à base d'ARN auto-réplicatifs par des firmes de vaccins vétérinaires (notamment françaises) aidera à la préparation aux crises sanitaires liées à la grippe pandémique et permettra de faire avancer les connaissances en matière de vaccin ARN auto-réplicatif en France.

Avis du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires

(COVARS)

du 9 Février 2023

SUR LE FUTUR DES VACCINS A ARNm DANS L'ANTICIPATION

ET LA GESTION DES CRISES SANITAIRES

# mRNA vaccines against human avian influenza (H5N1)

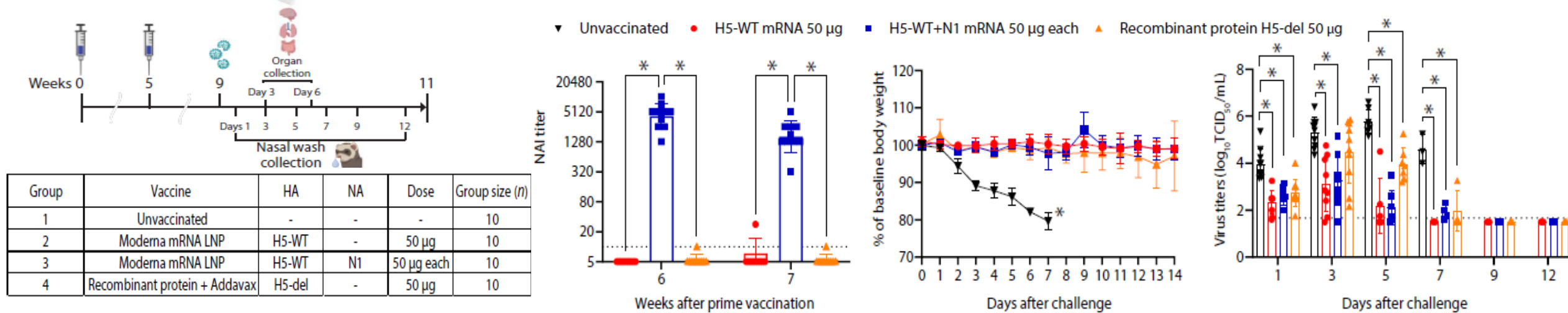
□ Moderna vaccine approach : Preclinical results

## An influenza mRNA vaccine protects ferrets from lethal infection with highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE |

Hatta et al., *Sci. Transl. Med.* 18 December 2024

- **HA +/- NA** of the HPAI A(H5N1) A/American wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 virus (AW/SC/21), WHO-recommended prototype virus for clade 2.3.4.4b Candidate Vaccine Virus; tested in ferrets



- **Conclusion: HA-WT alone provided equal protection compared to the combination group.**
  - in the early phase of a pandemic, prioritizing only well-matched HA mRNA will optimize production and maximize vaccine availability.
  - NA addition could be considered in later stages, to mitigating HA antigenic drift or reducing virus transmission.



# mRNA vaccines against human avian influenza (H5N1)

❑ In clinical trial: A Study to Find and Confirm the Dose and Assess Safety, Reactogenicity and Immune Response of a (mRNA) Vaccine Against Pandemic H5N1 Influenza Virus in Healthy Younger and Older Adults (GSK)  
ClinicalTrials.gov ID NCT06382311

❑ Other mRNA vaccine developments in progress:

❑ Pharmaceutical companies: Pfizer, Sanofi

❑ **WHO New initiative to advance mRNA vaccine development against human avian influenza (H5N1):** Argentinian Sinergium Biotech with WHO and the Medicines Patent Pool (MPP) mRNA Technology Transfer Programme. (July 2024)



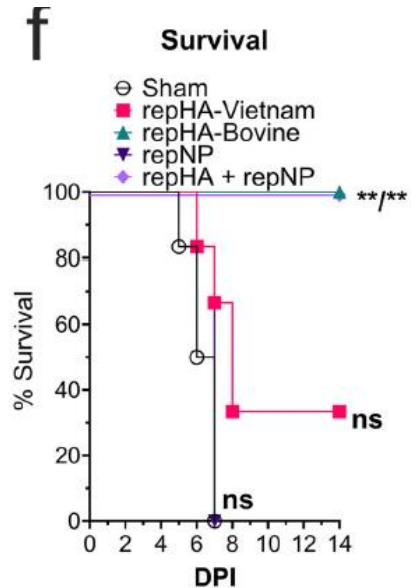
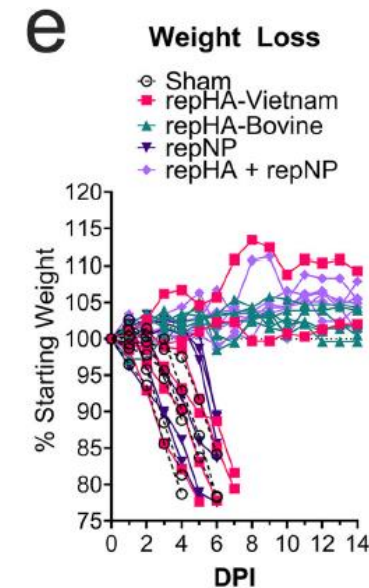
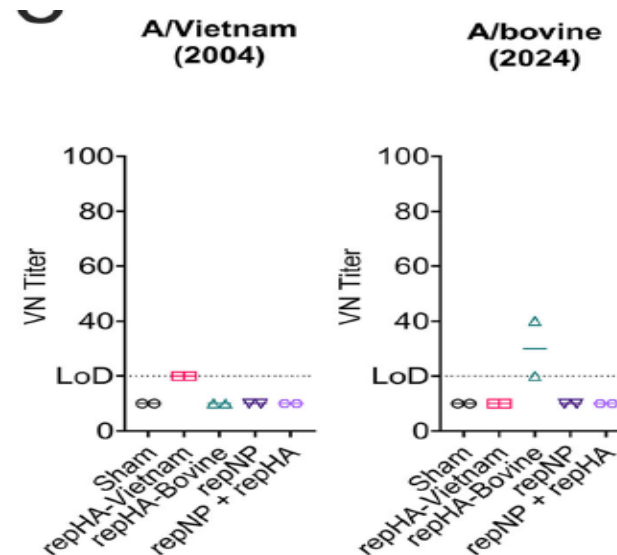
❑ **Replicating mRNA vaccine** : *Hawman et al. Nat Commun. 2024*

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-55546-7>

- 2 replicating RNA vaccine expressing an H5N1 HA isolated from a US dairy cow and of a clade-1 H5 from 2004 (A/Vietnam/1203/2004), in mice:

➤ Conclusion:

**Clade 2.3.4.4b but not historical clade 1 HA replicating RNA vaccine protects against bovine H5N1 challenge in mice**





# Vaccination anti-Influenza aviaire H5N1 des personnes exposées

## Preparedness, prevention and control related to zoonotic avian influenza

- **Target groups** for vaccination would primarily be **individuals who are routinely, occupationally or otherwise exposed** to animals, their secretions or contaminated environments, including poultry/fur farm workers, veterinarians, zookeepers, laboratory personnel and others.
- **There is still no evidence available on the vaccine's effectiveness and protection** against severe disease, infection or onward transmission.
- **There is insufficient evidence to recommend zoonotic influenza vaccination in all EU/EEA countries** based on the current epidemiological situation and risk assessment (FAO/WHO/WOAH 14/8/2024)
  - Preventive measures may need to be adapted if the risk level changes
- **The decision of a MS on whether to offer the vaccination should be based on careful analysis of the epidemiological situation and consideration of vaccination objectives.**
  - **If vaccination is considered, it should be seen as an additional pre-cautionary measure complementing the main prevention measures**  
(i.e. implementation of technical and organisational workplace measures and use of PPE, use of seasonal influenza vaccination at the appropriate time of the year and according to national recommendations, follow-up of exposed persons and testing, use of antivirals for PEP and treatment according to national recommendations, as well as activities related to risk communication, training and education).

# Vaccination anti-Influenza aviaire H5N1 des personnes exposées

Preparedness, prevention and control related to zoonotic avian influenza

- **Vaccine deployment in occupationally exposed individuals should be accompanied by :**
  - Assessment of benefits and risks of vaccination (phase IV post-authorisation assessment).
  - monitoring of vaccine safety and uptake, as well as influenza surveillance of virus characteristics.
  - Given that vaccine effectiveness can only be measured in the context of a large number of cases :
    - **serological and in vitro studies evaluating humoral and T-cell adaptive immune responses = to understand the level and duration of antigen-specific immune responses.**
    - **cohort study approaches** = to assess multiple factors impacting protection delivered by vaccination in occupationally exposed individuals.
    - **Monitoring of virus evolution = crucial** to track any changes in the antigenicity of circulating strains compared with the ones that are included in the current vaccine formulation.
  
- **According to EU legislation**, when necessary:
  - **out in accordance with national law and/or practice.**

# Vaccination contre la Grippe aviaire H5N1: Un élément des Contre-Mesures et Préparation

## ▪ **AGRICOLES** = Enrayer l'épidémie du bétail

- **USA** : lenteur de la réponse: « *absence d'expérience du secteur bovin* »
  - **Mesures barrière** : EPI + protocoles de biosécurité... mais inefficacité des désinfectants
    - juillet : Colorado: Tests stocks de lait avant expédition + 40ne du bétail infecté + mesures barrière = 0 cas
    - Octobre: USDA: programme national de tests du lait en vrac ; restriction des transports inter-états
    - 18 Dec : Etat d'urgence: Californie : 500 élevages contaminés ; retraits de stocks de lait cru contaminés
  - **Préparation** : Vaccins: 7 essais sur le terrain de vaccins expérimentaux contre le virus H5N1
- **Europe**: enquetes virologiques : 0 cas mais surveillance +++

## ▪ **Humaines: Prévenir la pandémie**

- **Vaccin contre la grippe saisonnière**: éleveurs et entourage
- **Vaccins anti-H5N1 humain** :
  - Révision des stocks « pré-pandémique » : 1<sup>e</sup> inj?
  - Préparation de vaccins adaptés : 2<sup>e</sup> inj.?
- **Complémentaires des contre-mesures de prévention**