

N° 2833

ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958
DOUZIÈME LÉGISLATURE

Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 25 janvier 2006

RAPPORT

FAIT

AU NOM DE LA MISSION D'INFORMATION ⁽¹⁾

SUR LA GRIPPE AVIAIRE : MESURES PRÉVENTIVES

Président

M. Jean-Marie LE GUEN,

Rapporteur

M. Jean-Pierre DOOR ,

Députés.

TOME I

Volume 1 : Rapport

(1) La composition de cette commission figure au verso de la présente page.

La mission d'information sur la grippe aviaire : mesures préventives est composée de : M. Jean-Marie LE GUEN, Président ; Mme Bérengère POLETTI, M. Jean-Michel BOUCHERON, Vices-Présidents ; Mme Jacqueline FRAYSSE, M. Claude LETEURTRE, Secrétaires ; M. Jean-Pierre DOOR, Rapporteur ; MM. Gérard BAPT, Gabriel BIANCHERI, Jérôme BIGNON, Mme Françoise BRANGET, MM. Gérard CHARASSE, Roland CHASSAIN, Alain CLAEYS, Gérard DUBRAC, Yannick FAVENNEC, Jean-Claude FLORY, Mmes Arlette FRANCO, Geneviève GAILLARD, Catherine GENISSON, M. François GUILLAUME, Mme Paulette GUINCHARD, MM. Pierre HELLIER, Denis JACQUAT, Mme Janine JAMBU, MM. Marc JOULAUD, Marc LE FUR, Michel LEJEUNE, Germinal PEIRO, Daniel PREVOST, Serge ROQUES, Rudy SALLES.

SOMMAIRE

	Page
INTRODUCTION	5
AVANT-PROPOS DU PRESIDENT	11
I. FACE AU RISQUE DE PANDÉMIE GRIPPALE EN FRANCE, LE GOUVERNEMENT A DÉCIDÉ D'APPLIQUER LE PRINCIPE DE PRÉCAUTION	19
1.-1. POURQUOI SE PRÉPARER À UNE PANDÉMIE ?	19
1.-1.-1. Une épizootie difficile à contrôler	20
1.-1.-2. Des cas, encore limités, de transmission à l'homme	21
-- <i>Les cas recensés</i>	21
-- <i>Les explications avancées</i>	25
1.-1.-3. La crainte de voir apparaître un virus mutant, de nature pandémique	30
-- <i>La grande mutabilité des virus grippaux</i>	30
-- <i>Des virus très contagieux</i>	32
-- <i>Une propagation favorisée par les modes de transports collectifs</i>	33
-- <i>Un vaccin qui n'existe pas encore et des antiviraux imparfaits</i>	34
1.-2. L'APPLICATION DU PRINCIPE DE PRÉCAUTION	35
1.-3. LA MISE AU POINT PAR LA FRANCE, DÈS 2004, D'UN PLAN DE LUTTE CONTRE LA PANDÉMIE	39
1.-3.-1. Le plan français mis au point en 2004	39
1.-3.-2. Une actualisation en cours	41
II. DES STOCKS DE MOYENS PHARMACEUTIQUES ET DE MATÉRIELS DE PRÉVENTION ONT ÉTÉ CONSTITUÉS MAIS LA FRANCE N'EST PAS ENCORE PRÊTE	43
2.-1. : LES STOCKS D'ANTIVIRAUX	44
2.-1.-1. Le rôle essentiel des antiviraux en cas de pandémie	44
2.-1.-2. Les différents antiviraux disponibles	44
2.-1.-3. Les stocks actuels	46
2.-1.-4. Une diversification nécessaire des antiviraux utilisables	48
2.-2. LES STOCKS DE MÉDICAMENTS DESTINÉS AU TRAITEMENT DES COMPLICATIONS DE LA GRIPPE	53

2.-3. LES STOCKS DE MASQUES DE PROTECTION INDIVIDUELLE	54
2.-3.-1 La fonction des masques de protection	54
2.-3.-2. Les stocks français	55
2.-4. LA PROBLÉMATIQUE SPÉCIFIQUE DU VACCIN PANDÉMIQUE.....	57
2.-4.-1 Les spécificités du vaccin pandémique	57
2.-4.-2 La stratégie de production mise au point.....	58
2.-4.-3 Les commandes de vaccins pandémiques	61
2.-5. QU'EN EST-IL DE LA CAPACITÉ DES FABRICANTS À AUGMENTER LEUR PRODUCTION ?	62
2.-5.-1. Pour tous les fabricants, un risque industriel et financier	62
2.-5.-2. Pour certains fabricants, une inquiétude sur l'approvisionnement en matières premières.....	64
2.-5.-3. La question du brevet de fabrication du Tamiflu.....	66
2.-5.-4. Des interrogations sur la fabrication du vaccin pandémique.....	72
RECOMMANDATIONS DE LA MISSION	77

Mesdames, Messieurs,

L'opinion publique a soudainement découvert, à la fin de l'été 2005, que la grippe aviaire de type H5N1, qui touche actuellement l'Asie du Sud-Est, pouvait constituer une grave menace sanitaire pour l'humanité. En quelques semaines, une inquiétude, d'abord sourde, puis de plus en plus manifeste, s'est emparée des Français, en même temps, d'ailleurs, que des autres habitants de la planète, lorsqu'il est apparu que le risque d'une transmission du virus aviaire à l'homme n'était pas théorique et qu'une contamination interhumaine était également concevable.

Il faut dire que des informations en provenance d'Asie du Sud-Est mettaient en évidence une progression de l'épizootie de grippe aviaire, qui y sévit depuis 2003, aussi bien dans la région qu'en direction des pays d'Europe centrale, et faisaient état des premiers cas de décès humains. Suscitant un emballement médiatique plutôt inattendu mais particulièrement efficace pour transformer l'inquiétude initiale en une psychose collective, ces informations, bien évidemment alarmantes, n'ont pas cessé, depuis, d'être régulièrement confirmées par la découverte de nouveaux foyers aviaires et l'annonce de nouveaux décès humains.

La menace d'une pandémie grippale s'est, dès lors, dessinée. Cette pandémie ne serait pas la première à laquelle l'Humanité serait confrontée. Depuis que l'on sait établir scientifiquement la réalité d'une pandémie, c'est-à-dire depuis les années 1940, on en a recensé trois : la première s'est produite en 1957-1958, dite « grippe asiatique », la deuxième en 1968-1970, dite « grippe de Hongkong », la dernière en 1977-1978, dite « grippe russe ». Il y en a eu certainement bien d'autres auparavant mais le diagnostic de leur nature grippale reste encore aujourd'hui hasardeux. Les premières dateraient de l'Antiquité. Devant la mission d'information, le Professeur Jean-Philippe Derenne¹ a indiqué : « *Les historiens ont dénombré trente et une gripes pandémiques depuis 1581* ».

¹ Chef du service de pneumologie et de réanimation à l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière – audition du 26 octobre 2005

La seule pandémie antérieure aux années 40 dont on soit aujourd'hui certain qu'elle a été provoquée par un virus grippal est celle dite de la « grippe espagnole », survenue en 1918-1919. Elle tient son nom, comme l'a expliqué le Professeur Derenne, du fait que « *le roi d'Espagne a été touché, même s'il en a guéri* ».

Une épidémie de grippe apparaît en Chine en 1915. Elle frappe les États-Unis peu de temps après : environ 500.000 personnes en mourront. Au Canada, près de 50.000 décès sont constatés et près de deux millions de personnes sont atteintes par la maladie.

La grippe touche l'Europe à l'été 1918, facilitée par les déplacements importants de combattants. Elle serait apparue en avril 1918 à Bordeaux et aurait atteint le Nord en mai 1918. Une deuxième vague frappe Brest en mai 1918. Les populations civiles, affaiblies par les privations, succombent, très nombreuses, à la maladie. L'épidémie prend le nom de « grippe espagnole », parce que le roi d'Espagne lui-même en fut victime, mais en a guéri. Ce nom fait aussi référence à une autre hypothèse, selon laquelle la maladie aurait été introduite en France par les Allemands, à partir de boîtes de conserve venues d'Espagne. En France, entre 200.000 et 400.000 personnes mourront de la grippe espagnole. L'épidémie diminue au cours de l'année 1919, pour disparaître l'année suivante.

La grippe espagnole a causé au moins vingt millions de morts dans le monde. C'est probablement l'épidémie la plus meurtrière que le monde ait connue au XXe siècle. Les experts pensent que le virus de la grippe de 1918 est une version mutante très sévère. Certains chercheurs tentent aujourd'hui de le décrypter à partir de fossiles. Une recherche a été entreprise à partir des cadavres de marins norvégiens enterrés dans le Nord, et dont les corps ont été conservés par le froid.

A l'heure actuelle, les cas de contamination humaine constatés ne sont accompagnés d'aucune mutation génétique du virus, qui est donc passé de l'animal à l'homme dans sa structure aviaire, elle-même restée inchangée. Mais un certain nombre d'experts n'excluent pas le risque d'une mutation à l'occasion de passages répétés dans l'organisme humain, rendant le virus plus facilement transmissible d'homme à homme. Toutefois, dans cette hypothèse, la pathogénicité du virus muté pourrait être moindre. Il reste que la menace d'une pandémie est aujourd'hui perçue comme une probabilité que les gouvernants du monde entier intègrent désormais dans leur politique de santé publique.

Tous ont gardé en mémoire l'épidémie de SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) de 2003, partie de Chine et qui s'est rapidement propagée dans nombreux pays. Elle a touchée plus de 8.000 personnes et causé environ

800 décès. Qualifié par l'Institut Pasteur de « *première maladie émergente du XXI^e siècle* » (www.pasteur.fr), le SRAS était totalement inconnu des experts, qui n'ont toutefois pas tardé à en identifier l'agent causal : un virus respiratoire d'origine animale. Une mobilisation internationale sans précédent, sous l'égide de l'OMS, a permis d'endiguer l'épidémie, grâce, notamment, à des mesures d'isolement et de quarantaine.

Si la gestion de cette crise peut, bien sûr, servir aujourd'hui de référence aux autorités politiques et sanitaires du monde entier, elle ne saurait inciter à un optimisme excessif : en effet, la contagiosité du virus du SRAS est bien moindre que celle d'un virus grippal ; par ailleurs, sa durée d'incubation, de l'ordre d'une dizaine de jours, est beaucoup plus longue que celle de la grippe (deux à trois jours), ce qui ralentit sensiblement sa vitesse de propagation.

C'est pourquoi le gouvernement français n'a pas attendu l'aggravation de l'épizootie actuelle pour prendre, au nom du principe de précaution, les dispositions nécessaires face à un risque de pandémie. Dès l'automne 2004, un plan de lutte fut élaboré : d'abord classé « confidentiel défense », il a été rendu public en mai 2005 et mis en ligne sur le site du ministère de la santé. Quelques mois plus tard, le 25 août 2005, le Président de la République a demandé au Gouvernement « d'appliquer pleinement le principe de précaution (...) afin que chaque Français soit protégé ou puisse être soigné en cas d'apparition de la maladie ».

La représentation nationale ne pouvait pas rester à l'écart de ce mouvement de prise de conscience des conséquences possibles, sur la santé humaine, de l'actuelle épizootie de grippe aviaire à laquelle, il faut bien le reconnaître, peu d'entre nous portaient une grande attention jusqu'à ces derniers temps. Elle ne pouvait pas non plus demeurer insensible à l'anxiété grandissante des Français face à une menace sanitaire encore invisible mais dont un grand nombre d'experts ne cessent, depuis des semaines, d'annoncer la réalisation à plus ou moins brève échéance.

Notre collègue M. Jean-Marie Le Guen, devenu depuis le président de notre mission, a déposé, le 9 septembre 2005, une proposition de résolution demandant la création d'une commission d'enquête sur l'état de préparation de la France à une éventuelle pandémie grippale. Au cours de sa réunion du 4 octobre 2005, la Conférence des Présidents a fait le choix de créer, plutôt, une mission d'information sur les mesures préventives qu'appelle la lutte contre la grippe aviaire.

Constituée le 19 octobre, notre mission a aussitôt arrêté les grandes lignes de l'organisation de ses travaux. Elle a considéré que si l'évaluation du plan gouvernemental de préparation au risque pandémique, rendu public en mai 2005, serait, bien évidemment, au centre de sa réflexion, il était préférable d'en attendre la version actualisée, annoncée pour la fin de l'année ou le début de l'année prochaine.

En revanche, il lui a semblé souhaitable de dresser dès maintenant un état des lieux des moyens pharmaceutiques et des outils de prévention disponibles en cas de pandémie, et d'apprécier ce qu'il resterait à faire pour que la riposte sanitaire soit à la hauteur des enjeux. Par ailleurs, comme on sait que plus l'actuelle épizootie perdure, plus le risque de mutation du virus aviaire s'aggrave, la mission a jugé indispensable de faire le point sur l'évolution de l'épizootie, sur sa propagation et les moyens de l'endiguer ; elle s'est également penchée sur les mesures prises en France, jusqu'à présent épargnée, pour prévenir l'épizootie, et sur celles qui seraient prises en cas de découverte de foyers de grippe « à virus H5N1 » sur le territoire national.

La question du caractère public ou non des travaux de la mission a fait l'objet de longs échanges de vue. La mission a finalement décidé que les auditions auxquelles elle procéderait seraient, sauf cas particuliers, ouvertes à la presse. Ce souci de transparence et d'information immédiate du public a paru à une majorité de députés d'autant plus justifié que le sujet traité était d'une persistante actualité et que les Français étaient impatients de pouvoir faire enfin un tri parmi toutes les informations, nombreuses, souvent inquiétantes, parfois contradictoires ou confuses, qui leur sont quotidiennement fournies. C'est dans ce même esprit que la décision a été prise de mettre en ligne le compte rendu des auditions auxquelles la mission procèdera, sur le site officiel de l'Assemblée nationale, sans attendre la publication des résultats de ses travaux.

Enfin, ce souci de répondre au plus vite à l'attente des Français a conduit la mission à décider de rendre publiques ses conclusions au fur et à mesure de l'avancée de ses investigations. Elle publiera donc, non pas un rapport final, mais trois rapports successifs portant, chacun, sur l'une des trois problématiques identifiées plus haut : les moyens pharmaceutiques et les outils de prévention aujourd'hui disponibles, l'épizootie, le plan gouvernemental de lutte contre la pandémie.

Ces rapports s'inscriront parfaitement, au demeurant, dans le cadre général de la lutte contre le risque épidémique que votre Rapporteur a analysé dans le rapport qu'il a présenté avec Mme Marie-Christine Blandin, sénatrice, au

nom de l'Office parlementaire des choix scientifiques et technologiques, le 10 mai 2005.

Le présent rapport est donc le premier des trois annoncés. Il fait le point sur les matériels de prévention et les moyens pharmaceutiques disponibles en cas de pandémie, au terme d'une dizaine d'auditions ciblées et particulièrement riches d'informations. Après avoir expliqué pourquoi la France avait décidé de se préparer à une éventuelle pandémie grippale en faisant application du principe de précaution, votre rapporteur abordera la question des stocks existants de masques de protection et de moyens pharmaceutiques, et évaluera la marge de manœuvre encore disponible pour augmenter les capacités de production.

AVANT-PROPOS DU PRÉSIDENT

Alors que la grippe aviaire se développe en Chine depuis plusieurs années (l'alerte de Hong Kong en 1997 en a été le premier symptôme), l'épidémie animale et ses conséquences sur la santé humaine se sont révélées à l'opinion internationale, dès les premiers cas humains, fin décembre 2003 au Vietnam et en janvier 2004 en Thaïlande. Très vite, les autorités sanitaires internationales, OIE et OMS, ont alerté les gouvernements sur la gravité du risque sanitaire pour la santé mondiale. Les premières recommandations ont été publiées et des plans nationaux élaborés dans plusieurs pays, certains directement en ligne de front et d'autres comptant parmi les plus développés de la planète. Mais, la véritable prise de conscience de l'opinion et, surtout, la nécessité d'une mobilisation nationale et internationale ne se sont affirmées qu'au cours de l'été 2005.

Il faudra s'interroger, le moment voulu, sur le temps de latence entre l'alerte donnée par les milieux scientifiques et la prise en compte réelle des enjeux par les autorités politiques. Certes, il est heureux de constater, que, jusqu'à présent, ce retard n'a pas érodé nos chances de lutte contre l'épidémie. Mais, à l'avenir, nos autorités auront le devoir d'être plus réactives.

S'agissant plus spécifiquement de la France, nous pouvons nous féliciter d'avoir commencé à réfléchir, dès 2004, à une première version du Plan de lutte contre l'épidémie, et, surtout, d'avoir été un acteur principal de la mobilisation de ces derniers mois.

Dans ce mouvement de prise de conscience et de mobilisation, l'Assemblée nationale a décidé de constituer, en octobre 2005, une mission d'information dédiée à cette crise sanitaire. L'originalité notable de ce travail parlementaire, par contraste avec ceux que l'Assemblée nationale conduit habituellement, est de se situer en amont de l'action gouvernementale, pour agir sur cette dernière et sur l'information de l'opinion publique en temps réel.

Dans ce contexte, notre mission a à répondre à des enjeux particuliers. En effet, nous nous sommes fixés comme objectifs non seulement de contrôler l'action du gouvernement, dans le cadre du dispositif de préparation du Plan de lutte contre la grippe aviaire, mais aussi de porter attention, en toute transparence et pondération, à l'expression des citoyens et à leur information, et, enfin, de proposer aux autorités françaises de nouvelles formes d'action.

Pour réaliser les buts que cette mission s'est assignée, nous avons choisi de travailler selon des formes spécifiques :

- Des audiences publiques :

Ainsi, pour contribuer à l'information publique et pour garantir sa totale transparence – enjeu stratégique du traitement de toute crise sanitaire – nous avons pris la décision de rendre publiques la plupart de nos auditions. Lors de celles-ci, nous avons fait preuve d'insistance dans nos questionnements – nos interlocuteurs voudront bien nous en excuser –, animés que nous étions par la volonté de rendre directes, compréhensibles et précises les réponses qui nous furent données.

- Des rapports d'étape :

En outre, nous avons choisi de rendre nos rapports publics au plus vite, pour coller à une actualité qui voit, malheureusement, se développer la grippe aviaire. Ce rendu de notre part s'est fait par étapes, selon l'ordre logique de préparation du Plan de lutte. C'est dans ce sens que nous avons privilégié, en premier lieu, l'examen des problèmes posés par l'acquisition des produits médicaux (médicaments et vaccins) et des dispositifs techniques (masques etc.), non qu'ils soient, à eux seul, déterminants (nous y reviendrons), mais parce qu'il s'agit d'une question qui, pour des raisons pratiques, doit être résolue en amont du risque pandémique.

Nous avons déjà abordé la question de l'épizootie, au sujet de laquelle nous publierons un second rapport d'ici quelques semaines avant, si possible, le retour des migrations d'oiseaux qui pourraient poser des problèmes de contamination aviaire sur notre sol.

Nous examinerons ensuite, point par point, le plan de lutte contre la pandémie et les dispositifs opérationnels tels qu'ils seront publiés par le gouvernement.

S'agissant de la première étape de cette mission, nous pouvons déjà formuler plusieurs remarques et recommandations :

- Fallait-il communiquer fortement sur la réalité du risque aviaire alors même qu'il ne s'agissait que d'un risque potentiel ?

L'automne 2005 a été l'occasion, à l'instigation des media, d'une prise de conscience de l'opinion publique du phénomène de grippe aviaire et du risque pandémique et, nous l'espérons, du distinguo nécessaire : cela ne s'est pas fait, bien évidemment, sans des réactions contrastées et quelques dérapages somme toute limités.

- La consommation de volaille a un peu baissé dans notre pays sans que cela soit justifié. Il est à noter que ce sont moins les alertes médiatiques que les déclarations inappropriées des responsables européens qui ont encouragé cette réaction des consommateurs, qui, espérons-le, restera limité puisque totalement injustifiée.

- Des achats intempestifs de traitements, notamment médicamenteux, ont eu lieu. Les pouvoirs publics ont, à juste titre, su prendre les mesures nécessaires sans, pour autant, inquiéter la population.

- En réponse à des informations relayées par les media, ici et là, certains ont fait part de leur scepticisme quant à la véracité de ces informations. L'exercice d'un regard critique, dans un domaine où les certitudes observables ne peuvent exister, est fondamental. Il fut, ainsi, possible, parce que nécessaire, d'informer sur le caractère spécifique de la maladie aviaire tant pour la santé humaine que pour le développement équilibré de la planète, mais, aussi, de relativiser le rôle de tel ou tel médicament.

- En outre, certaines voix se sont élevées pour exprimer leur déni vis-à-vis de la gravité de la situation. Il s'agit d'une réaction naturelle devant la perspective dramatique du risque.

Mais, tout compte fait, le bilan de cette communication s'avère très largement positif. **Cette étape de rencontre avec l'opinion était nécessaire et concourt à la conduite d'une attitude à avoir face au risque qui se doit d'être innovante.**

Même si, aujourd'hui, une totale incertitude demeure quant à la date, à l'importance et même à l'éventualité d'une pandémie grippale, **personne ne conteste plus, sérieusement, la gravité de l'épizootie, la nécessité de la combattre sur la planète ni même le risque que celle-ci représente pour la santé humaine et, au-delà, pour le fonctionnement de nos sociétés. Tout le**

monde consent, donc, à reconnaître la pleine légitimité de préparer des plans de lutte contre la pandémie.

Au-delà du risque lui-même, il est important aussi de réfléchir à son contexte, à sa signification dans nos sociétés.

Maladies émergentes : Fatalité, malédiction ou nouveau défi ?

Il serait dramatiquement erroné d'aborder ces questions des maladies émergentes avec une quelconque forme de panique, d'exagération ou de ressentiment à l'égard du progrès. Somme toute, nous voulons faire preuve de vigilance et de préparation pour ne pas subir ce que nos ancêtres ont vécu, par exemple, en 1918 avec la grippe espagnole. **Par cette mobilisation, nous accordons, pour nous mêmes et pour tous les peuples de la terre, une valeur à la vie que nos aïeux ne pouvaient reconnaître, aidés que nous sommes par les avancées de notre temps.** Grâce à la science et au progrès de la conscience humaine, nous avons les moyens de prévoir et, espérons-le, de lutter contre cette épidémie mondiale.

Nous avons acquis le droit de ne pas accepter ce qui a longtemps été considéré – et le serait, sans doute, encore si nous n'y prenions garde – comme une fatalité. Nous avons, aussi, en notre possession, le droit de connaître les risques auxquels nous sommes confrontés.

C'est, d'abord, à cette tâche que s'est attelée la mission d'information.

La situation française, examinée par Jean-Pierre Door dans ce premier rapport, sans qu'il soit fait exception des autres Nations, est – et, surtout, tend à devenir – satisfaisante, en comparaison, notamment, avec les autres pays, y compris parmi les plus développés.

Ce bilan doit être complété par deux remarques que je crois fondamentales :

- Les moyens médicaux nous renseignent peu sur notre capacité de résistance face à la crise : les médicaments antiviraux sont, en effet, d'utilisation complexe (nous y reviendrons dans le deuxième rapport), voire même incertaine ; les vaccins n'arriveront pas dans les premiers temps de la crise sanitaire. **L'essentiel des mesures de contention de l'épidémie reposera sur l'usage des masques, le respect des mesures d'hygiène individuelle et collective, et, en grande partie, sur notre capacité de solidarité commune. Une crise sanitaire**

est, tout d'abord, un défi social. Le chacun pour soi serait inefficace à titre individuel et catastrophique au plan collectif.

- Il n'y a pas de frontière qui nous protège face à une pandémie de ce type. Ainsi, le combat que nous menons auprès des paysans vietnamiens, chinois ou kurdes, est bien une lutte pour notre santé à tous. Plus le virus H5N1 infectera les élevages et les hommes de ces régions, plus il y aura de risques qu'il mute en une forme humaine et pandémique. Si, demain, une crise de ce type devait survenir, il faudra nous souvenir qu'aucune frontière géographique n'aura force de contention face à la maladie. Aussi gardons-nous d'accroître par des mesures intempestives et inappropriées le caractère désastreux d'une situation qui n'en aura nul besoin.

A l'heure où nous rendons ce premier rapport d'étape, les conditions de cette crise sanitaire, encore en évolution, font naître **de nouvelles prises de conscience.**

1. Au-delà de la grippe aviaire, mais aussi, hier, du SRAS, nos santés ont été et **seront, à l'avenir, confrontées à un phénomène de maladies émergentes**, infectieuses pour la plupart, et, notamment, virales, sans oublier la reviviscence de maladies traditionnelles telles que la tuberculose ou la malaria (cf. le rapport *Le risque épidémique* de Jean-Pierre Door et Marie-Christine Blandin). Ces maladies qui accompagnent la mondialisation, sans que, pour autant, celle-ci en soit forcément responsable, sont d'autant plus visibles que mieux détectées et qu'elles apparaissent dans un univers où les distances diminuent, les échanges s'intensifient et les écosystèmes, y compris humains, sont bouleversés. L'importance du bouleversement induit par les mutations des modes de vie entraîne, en partie, le développement, à l'échelle planétaire, de maladie comme l'obésité, les addictions ou les violences conjugales. Elles font partie de ces maladies émergentes qui nous concernent tous et devraient **nous faire réfléchir, tant au niveau des risques médicaux que de l'organisation sociale.**

2. Dans nos sociétés, **l'aléa des épidémies et, peut-être même, dès demain, la main de l'homme, avec la montée en puissance du risque bioterroriste, nous poussent à apprendre à relever le défi de la biosécurité.** De ce point de vue, l'effort considérable d'organisation et de remise en question que nous accomplissons pour faire face au risque de grippe aviaire nous sera, de toute façon, profitable, quand bien même nous échapperions à la pandémie grippale : gestion de crise, compréhension des phénomènes biologiques, organisation des premiers secours, chaînes de solidarité, refondation de notre offre de soin, rappel des règles d'hygiène, hypothèse de contrainte de fonctionnement économique et social sur un mode dégradé... autant d'acquis précieux pour faire face à l'avenir.

3. Nous ne pouvons que déplorer les dangers que nous fait courir, aujourd'hui, **la faiblesse des investissements effectués, ces dernières années, en vaccinothérapie, anti-bactériothérapie et antiviraux notamment.** Certains pays, parmi les plus développés, n'ont même pas pris la peine d'assurer une souveraineté – même partagée – dans ces domaines. La France, peut-être par hasard, mais aussi, sans doute, au nom d'une tradition médicale dans les maladies infectieuses et d'une volonté de clairvoyance de certains décideurs, compte parmi les Nations les mieux loties. Au moment où les besoins médicaux se font sentir, **les lacunes dans les domaines de la recherche, de l'industrialisation et de la commercialisation de certains produits pharmaceutiques pèsent cruellement.**

Au-delà des propositions de notre rapporteur consacrées à cette crise, il est nécessaire, tout du moins en Europe, que la question des limites et des risques d'une recherche médicale entièrement confiée au marché soit posée. Les qualités premières du marché ne sont guère la prévoyance et la sauvegarde de l'intérêt général, alors qu'il s'agit des conditions requises pour une bonne sécurité sanitaire.

Il nous faut inventer au plan européen d'abord, au plan international ensuite, un nouveau partenariat public-privé dans la recherche médicale.

4. Avec de nombreux parlementaires de notre mission, nous avons, au cours de nos réflexions, été amenés à **proposer la création d'un « droit d'ingérence sanitaire ».** En effet, nous avons mesuré les lacunes du droit international et de la gouvernance mondiale pour faire face aux nouveaux risques et pour préserver nos santés.

Alors que les interdépendances ont évolué, le droit international, quant à lui, n'a pas suivi.

Des efforts ont, pourtant, été réalisés :

- Depuis Doha, l'OMC a reçu des clauses d'exception, dites de « licence obligatoire », qui permettent, dans certaines circonstances, de déroger au droit international sur les brevets et le commerce. Cependant, non seulement il n'existe aucune jurisprudence en la matière (quid du déclenchement du risque avéré pour la santé publique, des compensations... ?), mais, de surcroît, nous avons été amenés à constater, lors de notre mission, que les pays qui auraient le plus besoin de bénéficier des dispositifs médicaux et, notamment, des médicaments face au risque sanitaire comptent, aussi, parmi les plus réticents à y

recourir en dehors des règles du commerce, soit par crainte que des rétorsions leur soient infligées ou que leur esprit de lucre les amène à ne pas vouloir effrayer les investisseurs. Pourtant, dans notre intérêt commun, **il est nécessaire que ces pays, et pas seulement le nôtre, puissent disposer de moyens médicaux pour faire face à leurs propres besoins.**

- Si nous reconnaissons à tous les pays le droit d'avoir une protection médicale, **nous voulons aussi qu'ils aient des devoirs, ne serait-ce que pour ce qui concerne le recueil et le partage de l'information sur la situation de leur pays** lorsqu'il est concerné par un risque sanitaire. Droit à l'information et devoir d'informer qui, aujourd'hui, sont loin d'être respectés. Or, nul doute que, respectés, ils auraient pu permettre d'éviter la généralisation de l'épizootie.

Ainsi l'OMS et l'OIE – pour ne parler que des organismes internationaux les plus impliqués – n'ont pas toujours été informées des situations réelles.

Pour remédier à cette grave lacune, **un nouveau Règlement Sanitaire International est en voie d'élaboration au sein de l'OMS. S'agissant de la grippe aviaire, il est prévu qu'il soit applicable immédiatement.**

Mais, **il faut aller plus loin et se poser la question des moyens réels de contrôle dont nous disposerons.** Ni sanction ni, surtout, moyens d'inspection internationale à l'image de ceux qui existent, par exemple, en matière de désarmement ou d'énergie nucléaire n'ont été prévus. Nous devons envisager de renforcer les pouvoirs de la gouvernance internationale et, en l'occurrence, de l'OMS, pour que soit reconnu pleinement **le droit d'ingérence sanitaire dans ses deux volets : droit à l'information et droit à la protection médicale.**

Au travers de cette crise sanitaire, et nous le verrons tout au long du travail de la mission et de ses différents rapports, lorsque l'on refuse la fatalité, que l'on comprend que la technique et la science ne sont que des outils, nous vérifierons que l'organisation sociale de notre pays, de notre continent, du monde, sont au cœur de notre capacité de résistance face à ces risques.

Nul doute que ces questions s'affirment de plus en plus au cœur de l'action politique.

I. FACE AU RISQUE DE PANDÉMIE GRIPPALE EN FRANCE, LE GOUVERNEMENT A DÉCIDÉ D'APPLIQUER LE PRINCIPE DE PRÉCAUTION

En 2004, lorsque l'élaboration d'un plan de lutte contre une pandémie a été engagée, aucun cas de contamination humaine par le virus de grippe aviaire alors en circulation en Asie du Sud-Est n'avait été constaté en France. Il en est toujours de même aujourd'hui : il n'y a pas en France, à ce jour, de personnes malades du virus de la grippe aviaire H5N1, pas plus d'ailleurs qu'il n'y a de foyers animaux de grippe aviaire ou « peste aviaire », selon la terminologie employée par les vétérinaires.

Pour autant, le gouvernement français a fait le choix d'appliquer le principe de précaution et de préparer la France à une menace pandémique, pour au moins deux raisons.

D'une part, l'absence manifeste de contrôle de l'épizootie en Asie du Sud-Est, qui n'a pas cessé de s'étendre depuis son apparition en 2003, accroît le risque d'une contamination interhumaine, en offrant au virus H5N1, grâce à des passages de plus en plus nombreux d'un animal à l'autre, l'occasion de muter et de se transformer en un virus adapté à l'homme.

D'autre part, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) invite avec insistance les Etats membres, depuis maintenant plusieurs années, à envisager très sérieusement la menace d'une pandémie provoquée par un virus grippal qui serait jusqu'alors inconnu chez l'homme, comme, par exemple, le H5N1. En 1999, elle a rendu public un plan d'action mondial de préparation à une pandémie de grippe, qui devait servir de référence aux autorités nationales dans la préparation de leur propre plan.

Avant de voir les grandes lignes du plan français, revenons d'abord sur les raisons de cette mobilisation internationale.

1.-1. POURQUOI SE PRÉPARER À UNE PANDÉMIE ?

Trois raisons au moins justifient de prendre très au sérieux le risque de pandémie : l'épizootie n'est toujours pas sous contrôle en Asie du Sud-Est ; des cas de contamination humaine se sont produits ; une fois adapté à l'homme, le virus pourrait avoir acquis une capacité de diffusion rapide.

1.-1.-1. Une épizootie difficile à contrôler

Le virus H5N1 qui circule actuellement en Asie du Sud-Est est hautement pathogène. Il avait été repéré pour la première fois en 1997, lors d'une épizootie à Hong Kong, qui avait alors provoqué la mort de six personnes. Parmi d'autres mesures, l'extermination à grande échelle de volailles et d'oiseaux avait permis de stopper net l'épidémie. Il avait ensuite disparu avant de réapparaître en décembre 2003, lorsqu'une souche virale de type A(H5N1) a été identifiée dans des foyers de grippe aviaire en République de Corée et signalée à l'Office international des épizooties (OIE).

Ce virus est à l'origine d'épizooties chez les volailles dans plusieurs pays d'Asie. Depuis le début de l'épizootie, l'Organisation internationale des épizooties (OIE) a recensé une vingtaine de pays touchés : Cambodge, Chine, Corée du Sud, Croatie, Hong Kong, Indonésie, Japon, Kazakhstan, Laos, Malaisie, Mongolie, Philippines, Roumanie, Russie, Taïwan, Thaïlande, Turquie, Ukraine et Vietnam (www.oie.int).

Les foyers les plus récents ont été identifiés en Turquie, Roumanie, Chine, Russie, Thaïlande, Indonésie, Ukraine et au Vietnam (site OIE, au 12 janvier).

La contamination entraîne, après une période d'incubation de 3 à 5 jours, une perte de l'appétit, la diminution de la production d'œufs¹ puis la mort subite des volailles, avec ou sans signes digestifs, respiratoires ou nerveux. Les signes cliniques sont variables, parfois frustes, souvent très discrets chez le canard. La mortalité peut atteindre 90 à 100% chez certaines espèces.

Mais, surtout, cette épizootie est anormalement longue : devant la mission, M. Philippe Vannier² a souligné qu'il était « *rare de voir une épizootie durer plus de deux ans dans le monde* ». Or, plus une épizootie se prolonge, plus le risque de contamination humaine augmente. Comme l'a expliqué M. Jean-Claude Désenclos³ lors de son audition, « *Le risque d'une pandémie à partir de l'épizootie aviaire pourrait survenir si le virus aviaire se recomposait avec un*

1 C'est un point important, dans la mesure où les vaccins anti-grippaux sont produits à partir d'œufs (*cf. infra*).

2 Directeur de la santé animale et du bien-être des animaux de l'AFSSA – audition du 26 octobre 2005

3 Responsable du département maladies infectieuses de l'Institut de veille sanitaire – audition du 26 octobre 2005

virus grippal humain ou s'il mutait mal, de façon purement aléatoire. Le virus recomposé serait alors plus adapté à la transmission interhumaine (...). Cette recombinaison du virus pourrait se produire chez le porc ou chez l'homme lui-même. La probabilité de cette recombinaison augmente bien sûr avec la persistance et l'intensité de l'épizootie H5N1(...) ».

1.-1.-2. Des cas, encore limités, de transmission à l'homme

Les premiers cas de contamination humaine par le virus H5N1 ont été constatés au début de l'année 2004. Outre qu'ils mettaient en évidence la capacité du virus à toucher l'homme, certes dans des proportions encore très limitées, ils se sont rapidement révélés inquiétants dans la mesure où ils se sont accompagnés d'un taux de mortalité élevé : près d'un malade sur deux est décédé.

-- Les cas recensés

A la fin de l'année 2003, les responsables de l'OMS, placés en état d'alerte depuis l'épidémie de 1997 à Hong Kong, à la recherche d'éventuels signes d'un passage possible du virus A(H5N1) à l'homme en dépit de la barrière des espèces, ont été informés de la présence à Hanoi de la concomitance de 11 cas d'affection respiratoire grave chez des enfants initialement en bonne santé. Le laboratoire de référence a confirmé l'identification de la présence du virus H5N1.

La présomption de l'existence d'un lien entre les affections humaines et l'exposition à des volailles infectées a été confirmée par la suite avec l'extension des flambées aviaires : dans les trois semaines qui ont suivi le signalement initial, plus de 400 foyers ont été décelés dans l'ensemble du pays. La Thaïlande a ensuite annoncé ses premiers cas humains, en liaison avec de nouvelles flambées aviaires (au cours de la dernière semaine de janvier 2004, ce pays a signalé 156 foyers dans 32 provinces).

Depuis le début de l'identification des premiers cas en janvier 2004 jusqu'à fin 2005, tous les cas humains étaient apparus en Asie, en trois phases : janvier-mars 2004, puis août-octobre 2004, et depuis décembre 2004 jusqu'à maintenant. Le virus est maintenant endémique dans ces zones. Depuis le début 2006, plusieurs cas ont été signalés en Turquie.

Au 5 janvier 2006, 144 cas humains de grippe A(H5N1) ont été identifiés, dont 76 mortels, soit un taux de mortalité un peu supérieur à 50 %.

L'OMS publie régulièrement un tableau récapitulatif actualisé des cas confirmés biologiquement par les laboratoires agréés à cet effet.

**Récapitulatif des cas humains de grippe A(H5N1)
confirmés biologiquement au 13 janvier 2006**

	Janvier à mars 2004		Juillet à octobre 2004		Décembre 2004 à ce jour		Total	
	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès
Cambodge	0	0	0	0	4	4	4	4
Chine	0	0	0	0	7	3	8	5
Indonésie	0	0	0	0	16	11	16	11
Thaïlande	12	8	5	4	5	2	22	14
Turquie					2	2	18	3
Vietnam	23	16	4	4	66	22	93	42
Total	35	24	9	8	100	44	161	79

Source : InVS

Le Vietnam compte le plus grand nombre de victimes à ce jour : au 5 janvier, 93 personnes malades, dont 42 décédées. Le tableau ci-dessus montre par ailleurs que dans certains pays touchés, le taux de mortalité est supérieur à la moyenne générale : ainsi, les 4 malades recensés au Cambodge sont-ils tous morts ; en Thaïlande, seules 8 des 22 personnes touchées ont survécu ; en Indonésie, 11 décès ont été enregistrés sur les 16 cas signalés. On remarquera que les mois compris entre décembre et juin correspondent à des pics d'épidémie, les mois les plus frais semblant donc favorables à la résurgence du virus. L'apparition de nouveaux cas au cours de l'hiver 2005-2006 est donc à craindre dans la région.

Les **pays touchés** sont, pour l'instant, au nombre de 6 mais ils le sont inégalement et ont été affectés différemment selon les phases. Le nombre des cas humains au Vietnam et en Thaïlande a été respectivement de 27 et de 17 entre décembre 2003 et octobre 2004. Mais à la différence de la Thaïlande, qui n'a pas observé de cas nouveaux de décembre 2004 à juin 2005, le Vietnam a enregistré une forte hausse du nombre de nouvelles contaminations pendant cette période :

65 cas observés depuis décembre 2004. Cependant, le taux de mortalité (30%) a baissé au cours de cette même période, grâce sans doute à une meilleure prise en charge des malades.

La situation en Chine mérite une attention particulière. En effet, sur 25 foyers officiellement déclarés dans 9 provinces depuis la mi-octobre, 5 cas humains mortels seulement ont été officiellement recensés. A la demande du gouvernement chinois, une délégation de l’OMS a effectué des inspections dans plusieurs provinces chinoises. L’organisation internationale, de son côté, a demandé à la Chine, le 28 décembre, de lui communiquer en urgence les prélèvements réalisés dans les 31 foyers de grippe aviaire déclarés en 2005 dans ce pays. Il apparaît que Pékin n’a transmis aux experts étrangers aucun échantillon biologique du virus H5N1 qui a frappé ses élevages, alors que la surveillance des mutations du virus est la clé de la prévention d’une éventuelle pandémie.

En Europe, aucun cas de contamination humaine n’avait été signalé jusqu’à ce que l’OMS confirme, depuis le début de cette nouvelle année, 3 décès dus à la forme humaine de la grippe aviaire en **Turquie**. On ne peut que faire le lien avec à l’extension vers l’Ouest des zones de foyers aviaires. Après avoir exclu, dans un premier temps, toute infection par le virus H5N1, sur la base de résultats d’analyse préliminaires, les autorités sanitaires turques ont ensuite confirmé que le décès des trois personnes était dû à ce virus. Elle appartenaient à la même famille et vivaient dans un village d’Anatolie orientale proche des frontières avec l’Iran et l’Arménie, au contact proche et prolongé de poulets malades. Ces éléments sont donc fortement évocateurs d’une source commune, animale, de contamination.

M. David Nabarro, coordonnateur principal du système de l’ONU pour les grippe aviaire et humaine, a insisté sur « *l’absolue nécessité de la plus grande vigilance sur le plan local, national et international, et des efforts intensifs pour être en mesure de répondre à toutes les formes de manifestations de la maladie* ». Il a ajouté que pour l’instant, il n’y avait aucun indice déterminant sur la possibilité que la maladie soit contagieuse d’homme à homme. Si, donc, les données de base ne sont donc pas fondamentalement changées par l’apparition de ces nouveaux cas, l’extension de la zone géographique constitue inévitablement un facteur d’inquiétude. A la demande des autorités turques, une équipe d’experts de l’OMS, de la FAO ainsi que du centre européen de prévention et de contrôle des maladies (CEPCM) se sont rendus en Turquie pour enquêter sur la situation.

Pour en revenir aux statistiques établies par l’OMS au plan mondial, il faut noter que les patients qui ont été hospitalisés pour un cas avéré de grippe aviaire sont **plutôt jeunes**, le plus souvent de jeunes enfants ou des adultes jusque

là en bonne santé. Au Vietnam, l'âge moyen est de 15 ans : les enfants malades ont de 14 mois à 15 ans et l'adulte le plus vieux à avoir développé la maladie était âgé de 35 ans. En Thaïlande, la moyenne d'âge est de 20 ans. En Indonésie, le dernier cas concerne un adolescent de 16 ans. Les victimes turques avaient moins de 15 ans. Sur la totalité des cas recensés, seuls deux adultes de plus de 50 ans ont été atteints par la maladie. L'OMS n'a fourni pour l'instant aucune explication scientifique à ce profil pathologique.

Enfin, dernière caractéristique : **un taux élevé de létalité**. Le tableau clinique de la maladie associe à des signes généraux (fièvre, malaise et douleurs diffuses), des signes neurologiques (prostration voire coma) mais ce sont surtout les atteintes respiratoires qui font la gravité de la maladie. Il s'agit de « pneumopathie virale primaire » : par rapport à la pneumopathie survenant chez les patients atteints de grippe habituelle, et qui est généralement une complication due à une infection bactérienne secondaire, celle-là est directement provoquée par le virus A(H5N1) et ne répond pas aux antibiotiques. Le taux de mortalité s'élève à 50% depuis le début de la crise. Sur ce point, l'OMS invite toutefois à la prudence : « *Il n'est pas possible de calculer un taux de létalité fiable, les formes pauci symptomatiques survenant dans la communauté pouvant échapper à la détection.* » (« Grippe aviaire : évaluation du risque de pandémie » - janvier 2005). En l'absence d'un système de détection systématique des cas, des formes bénignes de la maladie échappent vraisemblablement aux statistiques.

**Une délégation de la mission d'information en Asie du Sud-Est
au mois de janvier**

Le Président et le Rapporteur de la mission se sont rendus en Asie du Sud-Est du 14 au 21 janvier. Après une étape à Hanoi, ils ont rejoint Pékin avant d'achever leur voyage par un passage à Hong Kong.

A Pékin s'est tenue, les 17 et 18 janvier, une conférence internationale des pays donateurs en vue de financer la lutte contre la grippe aviaire et la préparation à une éventuelle pandémie humaine. Cette conférence, à laquelle le Président et le Rapporteur ont participé, a permis de réunir 1,6 millions d'euros, soit davantage que l'objectif de 1,2 millions d'euros initialement fixé. Ce financement global, témoin d'une prise de conscience internationale, permettra d'établir les bases d'une coordination renforcée entre tous les pays en matière de veille épidémiologique et sanitaire, animale et humaine. La déclaration de Pékin, qui a clos la conférence et par laquelle les pays s'engagent notamment à partager les informations et le matériel biologique, devrait inciter les pays atteints par la grippe aviaire à plus de transparence.

L'aide de la France, d'un montant de 26 millions d'euros, sera accordée prioritairement au Laos, au Cambodge, au Vietnam et, à un moindre degré, à la Chine, surtout par le biais du très actif réseau local des instituts Pasteur,

destinataire de 9 millions d'euros. Les instituts Pasteur du Cambodge, du Vietnam et de Chine (Hong Kong et Shanghai) développent des recherches de pointe en matière de virologie, cette recherche fondamentale poursuivant par ailleurs une visée thérapeutique (vaccinologie, nouvelles molécules antivirales).

-- Les explications avancées

Les infections humaines par les virus grippaux aviaires sont rares. Les spécialistes de l'OMS sur la grippe humaine à influenza notent que « *la faible fréquence de la grippe aviaire chez l'homme, malgré l'étendue de l'exposition à des volailles infectées, montre que la barrière des espèces est importante* » (www.oms.int).

Quand elles adviennent, elles ne provoquent, la plupart du temps, que des pathologies bénignes se manifestant souvent par une conjonctivite virale suivie de guérison complète. On a ainsi relevé des cas de transmission des virus A(H7N7) en 1996 et A(H3N2) (deux enfants hollandais infectés en 1994 par un virus aviaire réassorti chez le porc avec un virus humain). Plus récemment et plus gravement, en 2003, en Belgique et aux Pays-Bas, lors d'une épizootie de grippe aviaire A(H7N7), 89 cas humains ont été recensés, essentiellement des conjonctivites, avec 7 cas de syndrome grippal dont un fut mortel.

- **un virus animal qui est parvenu à infecter l'homme**

S'agissant du virus H5N1, on estimait, avant 1997, que le passage par le porc était obligatoire pour permettre le réassortiment des virus, dans la mesure où la surface des cellules des voies respiratoires de ce mammifère porte des récepteurs au virus grippal aviaire et au virus grippal humain.

Mais, en 1997, un épisode de grippe aviaire a battu en brèche l'idée que ce virus ne pouvait pas contaminer directement les humains : à Hong Kong, un enfant de trois ans présenta des symptômes de grippe (toux, fièvre) et mourut infecté par ce virus. 17 autres cas, dont 5 fatals, suivirent. La décision fut alors prise de stopper l'infection aviaire en procédant à l'abattage de toutes les volailles domestiques et oiseaux d'ornement. La plupart des experts de la grippe reconnaissent que cet abattage a probablement permis d'éviter alors une pandémie.

Pourtant, la forme humaine de la grippe aviaire H5N1 est réapparue en 2003 en Asie du Sud-Est. L'Institut Pasteur explique ainsi la contamination

humaine : « *L'infection de l'homme, inhabituelle, suppose une exposition forte de l'individu à la source de contamination. Ainsi, bien que les virus H5N1 ne se transmettent pas efficacement d'un individu à l'autre, ils ont déjà parcouru la première étape vers l'adaptation à l'homme, c'est-à-dire vers une menace de pandémie, ce qui est d'autant plus grave qu'ils se traduisent dans la majorité de cas par une maladie sévère. Le danger, c'est qu'ils acquièrent cette capacité à se transmettre d'homme à homme* » (www.pasteur.fr).

- **des contacts répétés et prolongés avec des volailles contaminées**

Mme Sylvie Van der Werf¹ a confirmé devant la mission d'information que l'infection de l'homme nécessitait une « exposition forte » de l'individu à la source de la contamination. Interrogée sur la portée de cette notion, elle a répondu : « *Je crains de ne pouvoir fournir une réponse quantifiée pour mesurer ce que j'ai qualifié d'« exposition forte » ; tout dépend de la quantité de virus présente sur des particules, comme les poussières en suspension ; la concentration de virus à laquelle le sujet est exposé doit être importante pour initier l'infection. Je répète que le virus H5N1 est inadapté à l'homme, dans le sens où la quantité de virus nécessaire à l'infection doit être plus élevée – même si on ne peut pas la quantifier - que dans le cas de la grippe saisonnière. En théorie, une seule particule virale infectieuse peut suffire à contaminer un individu. Cependant, même en Asie, notamment au Vietnam, où les volailles sont omniprésentes sur les marchés et où il existe de nombreux élevages familiaux, le simple fait de passer à une dizaine de mètres d'un animal infecté ne suffit pas à attraper la maladie. En revanche, il est vrai que l'opération de plumage a donné lieu à plusieurs cas d'infection par le virus H5N1* ».

L'exposition forte dépend donc largement des modes de vie et de consommation : là où il y a eu contamination humaine, il existe une grande promiscuité entre l'homme et l'animal. On considère actuellement que l'infection humaine résulte principalement d'un contact direct entre les volailles infectées et des objets contaminés par leurs déjections. Selon les constatations faites par l'OMS, les cas humains sont survenus dans des zones rurales ou périurbaines, où de nombreuses familles vivent avec quelques volailles qu'on laisse divaguer, voire pénétrer dans les habitations ou dans les aires de jeux d'enfants. Comme les volailles infectées excrètent d'importantes quantités de virus, les occasions d'exposition à des déjections infectées ou à un environnement contaminé sont nombreuses.

¹ Chef de l'unité de recherche génétique et moléculaire des virus respiratoires (GMVR) de l'Institut Pasteur – audition du 26 octobre 2005

En outre, les volailles constituant une source importante de revenus et de nourriture pour de nombreuses familles en Asie, celles-ci n'hésitent pas à vendre, abattre ou consommer des volailles qui présentent pourtant des signes de maladie. M. Philippe Vannier a ainsi confirmé devant la mission : « *Il faut se souvenir que, sauf cas très particuliers, les animaux infectés n'entrent jamais dans la chaîne alimentaire en Europe. Il en va tout autrement en Asie ou dans les pays où, faute de protéines, les gens n'hésitent pas à consommer des animaux morts de grippe aviaire, ce que personne ne ferait ni en France ni en Europe* ». Il est probable que l'exposition au virus se produit surtout lors des différentes phases de préparation de la volaille avant cuisson : abattage, plumage et dépeçage.

Les experts de l'OMS corroborent cette analyse, en démontrant que, parmi les personnes travaillant dans le domaine de la santé ou dans les élevages de volailles, et exposées au virus aviaire A(H5N1), très peu de cas séropositifs ont été identifiés et la plupart du temps, ils étaient asymptomatiques. Il peut donc être admis que « *les plus vulnérables se sont révélés être les fermiers vivant de l'agriculture de subsistance et leur famille, et ce sont eux qui constituent le véritable groupe à risque* »¹.

Au total, il apparaît donc que c'est, avant tout, à la suite de contacts fréquents et étroits avec des animaux malades que le virus de grippe aviaire a pu se transmettre à l'homme.

- **le rôle éventuel d'oiseaux porteurs sains du virus**

Dans quelques cas, les personnes contaminées n'avaient pas été en contact avec des volailles manifestement malades. Comment, dès lors, expliquer leur état ?

Certains experts ont évoqué la possibilité d'une contamination par l'intermédiaire d'animaux porteurs sains du virus, comme pourraient l'être les canards domestiques notamment. Devant la mission d'information, M. Philippe Vannier a évoqué les conclusions des travaux du professeur Robert Webster, directeur du laboratoire de Hong Kong collaborant avec l'OMS, qui a inoculé les souches de virus H5N1 isolées à Hong Kong en 1997 à des canards : un quart d'entre eux n'a pratiquement pas manifesté de signes cliniques, ce qui laisserait penser que certaines espèces peuvent développer des résistances au virus et en être donc des porteurs sains.

¹ The Writing Committee of the World Health Organisation, Consultation on Human Influenza A/H5. England journal of medicine.353, 1374-1385 (2005)

Dès la fin de l'année 2004, un communiqué conjoint de la FAO, de l'OMS et l'OIE faisait état d'études sur des canards domestiques infectés par le virus H5N1 mais restés asymptomatiques, et exprimait la crainte qu'ils puissent constituer un réservoir silencieux du virus. Le risque de contamination est majeur dans les pays d'Asie du Sud-est, où canards et poulets sont élevés en plein air, se mêlent à la faune sauvage et fréquentent les mêmes plans d'eau. Des flambées aviaires pourraient passer inaperçues dans les zones rurales où les familles ont un petit élevage en liberté mêlant canards et poulets, ce qui accroît d'autant la probabilité d'exposition humaine.

Dans son document « Grippe aviaire : évaluation du risque de pandémie » cité plus haut, l'OMS indiquait que l'hypothèse d'oiseaux porteurs sains du virus pourrait aider à comprendre pourquoi plusieurs cas humains récents n'ont pas pu être expliqués par un contact avec des animaux malades. Votre Rapporteur propose de revenir sur cette question dans le deuxième rapport de la mission d'information consacré à l'épizootie, dans la mesure où il s'agit d'un sujet davantage lié à la santé animale qu'à la santé humaine.

- ***une suspicion de transmission interhumaine, pour l'instant « inefficace »***

Si, donc, la plupart des cas humains de grippe aviaire ont pu être expliqués par l'exposition des malades à une source animale de contamination, il reste quelques cas pour lesquels cette explication ne suffit pas, les personnes concernées n'ayant pas été en contact avec des oiseaux malades ou susceptibles de l'être. Faut-il, pour eux, envisager la possibilité d'une transmission interhumaine du virus ?

Pour les scientifiques de l'Institut Pasteur, « *deux mécanismes sont imaginables : soit les virus, profitant du nombre croissant d'élevages contaminés, accumulent par hasard un ensemble de caractéristiques qui les rendent de plus en plus transmissibles ; soit, au cours de l'hiver, un sujet est infecté à la fois par un virus de la grippe saisonnière et par un virus de la grippe aviaire, et des échanges de matériel génétique interviennent à cette occasion, conférant en bloc au virus résultant de cet échange l'ensemble des caractéristiques nécessaires à son adaptation à l'homme et à une transmission accélérée* » (www.pasteur.fr).

Les auteurs d'une étude scientifique réalisée entre janvier 2004 et juillet 2005¹ retiennent l'hypothèse d'une transmission interhumaine. Ils montrent que

¹ Emerging Infectious Disease Vol.11, n°11, november 2005, Family Clustering of Avian Influenza A(H5N1)

sur les 109 cas humains constatés à cette date, 15 concernent des « clusters » (regroupements de cas) familiaux. Le cas le plus probant est le « cluster » n 6, survenu en Thaïlande, concernant une mère ayant soigné son enfant malade. Les auteurs de l'étude considèrent ce cas comme bien documenté et vraisemblablement le résultat d'une transmission limitée de personne à personne. Ils recommandent d'ailleurs des investigations rapides chaque fois qu'un « cluster » est identifié car il peut être la première indication d'une mutation virale vers une plus grande transmission interhumaine.

C'est aussi l'explication avancé par Mme Sylvie Van der Werf a retenue devant la mission d'information : « (...) *dans quelques cas cliniques, elle (la contamination interhumaine) semble être la seule option envisageable, les personnes touchées n'ayant jamais été exposées à des volailles infectées mais ayant par contre été au contact, de manière proche et prolongée, à des personnes malades* ».

Ces constatations doivent-elles faire craindre aujourd'hui qu'une transmission interhumaine est d'ores et déjà acquise ? Les spécialistes considèrent que si contamination interhumaine il y a, elle n'est pas, pour le moment, « efficace » ou « facile », les experts utilisant l'un ou l'autre adjectif.

L'efficacité se caractérise, selon les critères de l'OMS, par la formation de chaînes de transmission durables, provoquant des flambées à l'échelle des populations : c'est la pandémie.

Nous n'en sommes pas là pour le moment. Devant la mission d'information, Mme Margaret Chan¹, en charge du dossier de la grippe aviaire à l'OMS, évoquant l'hypothèse d'une « *transmission facile de la maladie d'une personne à une autre* », a précisé : « *ce n'est pas encore le cas* ».

Pour le moment, l'OMS considère que ces transmissions interhumaines inefficaces ne doivent pas faire l'objet d'une inquiétude particulière. Elle relève, en effet, que dans aucun des cas recensés, le virus ne s'est propagé au-delà d'une première génération de contacts étroits, ni n'a provoqué de cas dans la population générale. Au demeurant, dans un certain nombre de situations, la grippe aviaire a touché les membres d'une même famille : il est alors très difficile, voire impossible, de déterminer s'il y a eu effectivement transmission interhumaine,

¹ Docteur Margaret CHAN, sous-directrice générale à l'Organisation mondiale de la santé (OMS)
- audition du 24 novembre 2005

dans la mesure où tous les membres de la famille ont généralement été exposés aux mêmes sources animales de contamination.

En tout état de cause, dans tous les cas d'infection humaine enregistrés à ce jour, et quelle qu'ait pu être la source de contamination, le virus aviaire a gardé sa structure génétique d'origine et n'a donc subi aucune mutation à l'occasion de sa transmission à l'homme. Mme Sylvie Van der Werf l'a confirmé devant la mission : « *Dans tous les cas où une infection interhumaine était soupçonnée, l'analyse du virus a établi que celui-ci avait conservé une nature totalement aviaire, sans aucune recombinaison du matériel génétique* ».

Mais que se passerait-il si le virus, un jour, mutait ?

1.-1.-3. La crainte de voir apparaître un virus mutant, de nature pandémique

L'hypothèse d'une mutation du virus aviaire H5N1 est aujourd'hui très sérieusement envisagée par la communauté scientifique. Les experts n'excluent pas qu'à l'occasion de contaminations successives de plus en plus nombreuses, le virus puisse subir une mutation génétique qui le rende plus facilement mais aussi plus rapidement transmissible d'homme à homme. La propagation de ce virus muté se trouverait, au surplus, favorisée par la mondialisation du trafic aérien et la généralisation des transports collectifs en milieu urbain. Enfin, les moyens médicaux que les autorités sanitaires auraient à leur disposition seraient certainement insuffisants pour contrôler au plus vite ce qui serait alors devenue, à l'évidence, une pandémie.

-- La grande mutabilité des virus grippaux

La grippe est due à trois groupes de virus, A, B et C. Or, si les virus de type C sont relativement stables, les virus de type A et B évoluent sans cesse. Trois mécanismes de variation ont été identifiés¹.

Un premier mécanisme de variation est appelé **glissement antigénique** : des mutations de gènes codant des protéines de surface provoquent des modifications mineures du virus. Le nouveau variant reste très proche du précédent, si bien que l'immunité conférée par une grippe contractée précédemment protégera contre le nouveau variant.

(1) cf www.pasteur.fr

Cependant, l'accumulation de ces modifications finit par entraîner une différence antigénique qui aboutit à une moindre reconnaissance du nouveau virus par les systèmes immunitaires qui ont rencontré les précédents virus dans le passé. C'est pourquoi les fabricants de vaccins sont obligés de changer les souches vaccinales plus ou moins régulièrement. Le caractère progressif de ces changements explique que la plupart des épidémies soient souvent mineures ou de moyenne importance.

Pour les virus de type A, il existe un deuxième phénomène de variation, appelé **cassure**, qui peut être plus grave. Des changements radicaux des protéines antigéniques du virus, avec le remplacement d'une protéine par une autre, donnent naissance à un nouveau virus, totalement différent de celui qui circulait jusque-là. Brutalement ce nouveau virus apparaît et gagne tous les continents. C'est la pandémie. L'immunité préexistante ne protège pas et un vaccin préparé avec les souches précédentes est inefficace. Une cassure impliquant le gène de la protéine majeure de surface du virus, l'hémagglutinine, constitue le point de départ d'une pandémie potentielle, après laquelle une période de circulation dans l'espèce humaine s'installe avec des épidémies saisonnières dites « normales ». Depuis vingt-cinq ans, les virus en circulation sont des descendants du virus Hong Kong (1968). Les vaccins préparés chaque année, dits interpandémiques, sont efficaces.

A ces deux mécanismes, il faut ajouter la possibilité de **réémergence d'un virus ancien**. Ainsi, un sous-type disparu depuis 1957 est réapparu en 1977 causant "l'épidémie de grippe russe", et les virus qui en sont dérivés circulent toujours aujourd'hui.

Deux raisons sont avancées pour expliquer un changement soudain de sous-type.

La première possibilité serait que la circulation d'un sous-type dans la population humaine cesse pendant plusieurs années, mais que le virus reste présent dans une population animale. Dans ce cas, un contact direct entre un animal infecté et un être humain pourra alors remettre à nouveau le virus en circulation. Par exemple, le sous-type H1N1 qui a provoqué la « grippe espagnole » en 1918, avait disparu de la population humaine vers 1957. Pourtant, il est resté présent chez le porc, ce qui lui a permis de réapparaître chez l'homme 20 ans plus tard, en 1977.

La seconde possibilité est qu'un sous-type soit nouvellement créé par **réassortiment génétique**. Il se produit lors d'une **co-infection d'un hôte par deux virus différents qui, dans le cas qui nous intéresse, seraient un virus aviaire et un virus infectant les mammifères (donc l'homme)**. Au sein d'une

même cellule, les deux virus vont se multiplier, faisant ainsi de nombreuses copies de leurs génomes. Lors de l'assemblage des nouveaux virus, des virus mosaïques ayant incorporé aléatoirement des segments de génome de l'un et de l'autre des virus parentaux seront formés. Si ce nouveau virus possède des segments H5 et N1 propres au virus aviaire, il échappera complètement à la reconnaissance du système immunitaire humain. S'il possède également des gènes qui lui permettent de se multiplier efficacement chez les mammifères, il aura alors la capacité de se transmettre d'homme à homme aussi efficacement que la grippe « classique ». Ceci est en faveur d'une dissémination rapide et mondiale du virus répondant à la définition de pandémie.

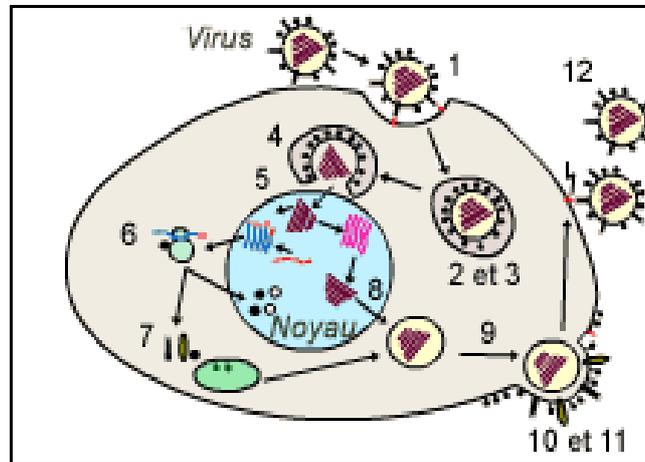
-- Des virus très contagieux

Les virus de la grippe se transmettent par voie aérienne, par le biais des gouttelettes de salive émises lors de la toux. Ce mode de transmission est particulièrement efficace et explique donc la forte contagiosité de la maladie, le nombre de particules virales atteignant un à dix millions par millilitre.

Elle est d'autant plus grande que les individus sont proches : le métro et l'école sont, par exemple, des lieux privilégiés de contamination. La contagiosité dépend aussi du statut immunitaire du sujet qui inhale les particules virales, selon qu'il est vacciné, ou bien immunodéprimé, âgé, bébé de moins d'un an, etc.

Lorsqu'il pénètre l'organisme, le virus entame un processus de multiplication nécessaire à sa survie. Pour en comprendre le mécanisme, référons-nous aux explications fournies par les Professeurs Jean-Philippe Derenne et François Bricaire dans leur ouvrage « Pandémie : la grande menace » : « *Le virus de la grippe ne peut survivre qu'en se multipliant et il n'est capable de le faire qu'à l'intérieur d'une cellule, car il ne possède pas de système lui permettant de reproduire seul ses acides nucléiques pour assurer sa réplique, il doit donc pénétrer une cellule et obliger cette dernière à fabriquer non pas sa propre structure mais la sienne – celle du virus. La réplication virale s'opère en plusieurs étapes* ».

Le schéma suivant décrit le processus de réplication.



Source : www.ornithomedia.com

- 1) Amarrage du virus à la cellule.
- 2) Entrée dans la cellule par endocytose.
- 3) Diminution du pH jusqu'à un niveau suffisant d'acidité pour entraîner les étapes ultérieures.
- 4) Fusion, libération du contenu du virus dans la cellule.
- 5) Entrée de l'ARN viral dans le noyau de la cellule.
- 6) Fabrication de nouveaux brins d'ARN viral, copiés de ceux d'origine.
- 7) Fabrication des protéines virales.
- 8) Sortie du noyau des nouvelles copies d'ARN.
- 9) Migration des éléments.
- 10) Assemblage.
- 11) Bourgeonnement.
- 12) Libération des nouvelles particules virales.

Dès qu'il est contaminé, le malade commence à excréter des particules virales contagieuses, l'excrétion se poursuivant pendant les 5 à 7 jours suivants. Il est donc contagieux dès le début de la période d'incubation, qui dure environ 2 jours et pendant laquelle aucun signe clinique n'est visible.

La grippe résulte donc, on le voit, d'un processus de contamination extrêmement rapide, qui touche aussi bien l'organisme atteint que l'environnement immédiat du sujet malade.

-- Une propagation favorisée par les modes de transports collectifs

Une personne infectée par un virus grippal est extrêmement contagieuse dans un rayon de deux à quatre mètres. Elle contamine, de ce fait, plusieurs personnes dans les transports en commun. On imagine le nombre de personnes pouvant être atteintes, dans une rame de métro, aux heures de pointe, par un usager malade.

La mondialisation des transports aériens complique, en outre, singulièrement les données du problème. Autrefois, lorsque les longs voyages s'effectuaient par bateau, la personne malade développait la maladie pendant la traversée et, en arrivant au port, tous les passagers du bateau étaient alors mis en quarantaine. Les voyages par avion sont aujourd'hui trop courts pour qu'une personne embarquant alors qu'elle est déjà infectée mais sans signes cliniques apparents puisse être détectée. Les caméras thermiques, qui permettent de repérer, à l'embarquement ou au débarquement, les passagers fébriles ne pourront pas identifier toutes les personnes atteintes. Comme l'a souligné M. Jean-Claude Désenclos devant la mission d'information : *« L'installation de caméras thermiques dans les aéroports permettrait certes de détecter les voyageurs ayant de la fièvre, mais seulement une très faible proportion des porteurs de virus de la grippe aviaire ou de gripes endémiques revenant de l'étranger : au mieux 20 % en fonction des périodes d'incubation. Autrement dit, ces outils très coûteux n'empêcheront pas les 80 % qui restent de développer la maladie, une fois rentrés chez eux. Leur impact sera donc très limité. Ce ne sont pas eux, quoi qu'on ait dit, qui ont permis de gérer le SRAS, mais des mesures rigoureuses de détection et d'isolement des malades - avec, il est vrai, l'avantage d'une période d'incubation beaucoup plus longue ».*

L'arrivée dans un pays de quelques personnes infectées pourrait donc suffire à déclencher une pandémie. Or, il est à craindre que cette hypothèse ne se réalise avant la déclaration de pandémie par l'OMS, dont le premier effet sera d'entraîner la suspension de toutes les liaisons aériennes avec la région contaminée.

-- Un vaccin qui n'existe pas encore et des antiviraux imparfaits

La variabilité et les mutations fréquentes des virus grippaux interdisent de disposer d'un vaccin permanent garantissant une immunité sur plusieurs années, ce qui explique que la composition du vaccin contre la grippe doive, chaque année, être modifiée pour tenir compte des caractéristiques des différentes souches virales en circulation au moment de la fabrication du vaccin.

Ces ajustements réguliers n'empêchent pas que, parfois, le vaccin mis sur le marché ne corresponde pas exactement au virus qui provoquera l'épidémie grippale quelques mois plus tard. De ce fait, la couverture vaccinale est parfois imparfaite.

Le virus H5N1, s'il devait muter vers une forme transmissible à l'homme, n'aura que peu à voir, voire rien à voir, avec le virus à l'origine de l'épizootie actuelle. C'est ce qui complique singulièrement la tâche des fabricants

de vaccins qui, ignorant encore aujourd'hui les caractéristiques de ce virus muté, d'un type nouveau, ne peuvent pas proposer de vaccin adapté, même si, on verra plus loin, ils s'efforcent dès maintenant d'en anticiper autant que faire se peut la préparation. La fabrication du futur vaccin ne pourra commencer qu'une fois la souche virale responsable de la pandémie identifiée.

En attendant d'en disposer, les autorités sanitaires auront à leur disposition, en termes de moyens pharmaceutiques, les quelques antiviraux actuellement sur le marché pour soigner la grippe. Or, le principal d'entre eux, le Tamiflu, n'est efficace que s'il est prescrit très vite après l'apparition des premiers symptômes, au plus tard dans les 48 heures, comme on le verra plus loin. Si on ne consulte pas son médecin dès les premières sensations de fièvre, dans l'attente de symptômes plus évidents de la grippe, le délai de 48 heures est vite passé. Quant au Relenza, un autre antiviral grippal, il est d'un usage peu aisé, s'administrant par aérosol, et est donc peu prescrit.

Si, donc, pour l'heure, la contamination humaine reste limitée à un nombre de cas somme toute réduit, comparé aux millions de personnes qui auraient pu être infectées, une épée de Damoclès reste suspendue au-dessus de nos têtes : le risque pandémique est, en l'état actuel des connaissances scientifiques et des constatations sur le terrain, impossible à écarter. La prudence impose donc d'envisager toutes les hypothèses, allant de quelques cas de contamination humaine à la pandémie. Tel est l'objectif auquel répond le plan élaboré par le Gouvernement français en 2004, et qui constitue un cas d'application du principe de précaution.

1.-2. L'APPLICATION DU PRINCIPE DE PRÉCAUTION

A l'issue du Conseil des ministres du 13 octobre 2004, le ministre de la santé et de la protection sociale, présentant une communication sur le plan de prévention et de lutte contre le risque de pandémie grippale d'origine aviaire, a indiqué que ce plan avait été mis au point « *en application du principe de précaution* ». Plus récemment, le Président de la République a demandé au Gouvernement lors du Conseil des ministres du 25 août 2005 « *d'appliquer pleinement le principe de précaution concernant la grippe aviaire, et ce afin que chaque Français soit protégé ou puisse être soigné en cas d'apparition de la maladie* ». C'est bien dans cet esprit que devant la mission, M. Xavier Bertrand,

ministre de la santé et des solidarités, a souligné que la situation actuelle imposait de prendre le « *maximum de précautions* ».

Il importe de faire ici une mise au point sur la portée juridique stricte du principe de précaution, expression souvent employée improprement, d'autant plus qu'en matière de santé publique, la confusion entre principe de prévention et principe de précaution est fréquente. Rappelons la distinction énoncée dans le rapport remis en octobre 1999 au Premier ministre sur « Le principe de précaution » par M. Philippe Kourilsky¹ et Mme Geneviève Viney² : « *La précaution vise à limiter les risques encore hypothétiques, ou potentiels, tandis que la prévention s'attache à contrôler les risques avérés (...). La précaution se distingue de la prévention du fait qu'elle opère en univers incertain* ». C'est sur la base du principe de prévention face à un risque avéré qu'ont été décidées, en leur temps, des mesures instituant des cordons sanitaires lors des épidémies de choléra, de mise à l'écart des lépreux ou d'isolement de malades tuberculeux. Ce même principe de prévention a inspiré la rédaction du code de la santé publique sur la question de la lutte contre les épidémies et certaines maladies transmissibles, plus spécifiquement son article L.3110-1. Cet article permet au ministre chargé de la santé, « *en cas de menace sanitaire grave appelant des mesures d'urgence* », de prendre par arrêté motivé, « *dans l'intérêt de la santé publique, toute mesure proportionnée aux risques courus et appropriés aux circonstances de temps et de lieu afin de prévenir et de limiter les conséquences des menaces possibles sur la santé de la population* ».

Dans la gestion du risque – incertain- de pandémie de grippe aviaire, les pouvoirs publics ont décidé d'aller au-delà du simple principe de prévention et d'appliquer le principe de précaution, eu égard aux conséquences qu'entraînerait la réalisation de ce risque.

C'est en matière d'environnement que le principe de précaution a été consacré, d'abord sur le plan international, par la déclaration de Rio en 1992. Ce principe a ensuite été mentionné dans le traité de Maastricht, la seule référence explicite au principe de précaution étant contenue dans le titre consacré à l'environnement du traité de l'Union européenne, plus précisément à l'article 174-2 du traité instituant la Communauté européenne.

1 Directeur général de l'Institut Pasteur

2 Professeur d'université

Toutefois, la Cour de justice des Communautés européennes (CJCE), dans deux arrêts rendus le 5 mai 1998 dans des affaires relatives à l'encéphalite spongiforme bovine (affaires C-157/96 et C-180/96), a posé le principe de précaution en matière de santé publique comme un principe général du droit européen : *« il doit être admis que, lorsque des incertitudes subsistent quant à l'existence ou à la portée des risques pour la santé des personnes, les institutions peuvent prendre des mesures de protection sans avoir à attendre que la réalité et la gravité de ces risques soient pleinement démontrées »*. En outre, le juge communautaire a, par deux arrêts du 11 septembre 2002 (Affaires T-13 /99), apporté des précisions importantes sur le principe de précaution en matière sanitaire : la mesure de précaution ne peut être fondée sur de simples hypothèses scientifiquement non vérifiées, mais doit se fonder sur un risque ayant un certain degré de probabilité. Tirant les conséquences de ces arrêts, la Commission européenne affirme, dans sa communication intitulée « Le recours au principe de précaution » (COM/2000/1), que le principe de précaution est un principe d'application générale qui doit notamment être pris en compte dans le domaine de la santé humaine.

En droit français, les textes établissant expressément le principe de précaution sont propres à l'environnement. Ainsi, après avoir été inscrit dans la loi (« loi Barnier » n°95-101 du 2 février 1995 codifiée dans le code de l'environnement), ce principe a été consacré sur le plan constitutionnel dans l'article 5 de la Charte de l'environnement de juin 2004. Ce texte définit les conditions de mise en œuvre de ce principe et la nature des mesures à prendre : *« Lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par application du principe de précaution et dans leurs domaines d'attributions, à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin de parer à la réalisation du dommage »*. Ce cadre est probablement le plus précis parmi les Constitutions contemporaines.

En matière de santé publique, c'est la jurisprudence qui a reconnu le principe de précaution. Dans sa décision du 29 décembre 1999, « Syndicat national du commerce extérieur des produits congelés et surgelés », relative à l'affaire dite des « perches du Nil », le Conseil d'État a admis la suspension de mise sur le marché de certains produits « eu égard aux mesures de précaution qui s'imposent en matière de santé publique ».

Au regard de ces données, l'examen de la situation internationale actuelle, la nature du risque pandémique encouru par la population française et mondiale, ainsi que les analyses scientifiques sur les perspectives de réalisation de

ce risque justifient pleinement l'application du principe de précaution. Certes, si comme l'a précisé Mme Nathalie Kosciuko-Morizet, députée, dans le rapport relatif à la Charte de l'environnement fait au nom de la commission des lois constitutionnelles, de la législation et de l'administration générale de la République (page 98), « *La Charte de l'environnement n'est pas une charte de santé publique* », elle peut, à l'évidence, servir de référence dans le cas qui nous occupe, en particulier son article 5. Aujourd'hui, les critères définis par cet article semblent satisfaits : d'une part, la réalisation du dommage est incertaine mais elle est plausible, au vu des données scientifiques disponibles ; d'autre part, en cas de concrétisation du risque pandémique, il va de soi que les conséquences seraient à la fois graves et irréversibles.

Les spécialistes appellent, eux aussi, les responsables politiques à agir dès maintenant. Ainsi, les professeurs François Bricaire¹ et Jean-Philippe Derenne invitent-ils les autorités publiques, dans leur ouvrage « *Pandémie : La grande menace. Grippe aviaire : 500 000 morts ?* », à adopter cette démarche de précaution : « *Il n'y a pas de fatalité. La catastrophe est annoncée, mais ses conséquences seront toutes différentes si une politique raisonnable et pragmatique est décidée et menée ou si, au contraire, l'incurie et l'indifférence nous laissent désarmés face à la menace. Peut-être même ne se passera-t-il rien. Mais les indices, unanimement reconnus par la communauté scientifique internationale, sont suffisamment inquiétants pour craindre le pire. Il est donc impératif de se tenir prêt, de décider des mesures à prendre et des les mettre en œuvre pour l'affronter* ».

Dans leur rapport cité plus haut, M. Philippe Kourilsky et Mme Geneviève Viney observaient que : « *Au dicton « dans le doute, abstiens toi », le principe de précaution substitue l'impératif « dans le doute, mets tout en œuvre pour agir au mieux* » : il appartient à notre mission d'apprécier si les pouvoirs publics ont pleinement appliqué cette formule dans l'élaboration des mesures de lutte contre la pandémie et si celles-ci sont proportionnées aux dommages envisagés.

Observons, pour conclure, que le contrôle du Parlement sur la mise en œuvre du principe de précaution sera d'autant plus important et légitime que certaines des décisions prises le moment venu (réquisitions des personnes et des biens, limitation des déplacements...) pourraient comporter des restrictions provisoires à certaines libertés publiques.

¹ Chef du service des maladies infectieuses et tropicales à l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière – audition du 23 novembre 2005

1.-3. LA MISE AU POINT PAR LA FRANCE, DÈS 2004, D'UN PLAN DE LUTTE CONTRE LA PANDÉMIE

Le plan de lutte contre une pandémie grippale est le fruit d'une réflexion menée par les pouvoirs publics français, notamment le ministère de la santé, en liaison avec l'OMS et les autorités communautaires.

Le Rapporteur se bornera ici à quelques remarques générales : il en proposera une analyse complète dans son troisième rapport qui sera consacré, conformément au programme de travail que la mission s'est fixé, à l'analyse du dispositif français.

1.-3.-1. Le plan français mis au point en 2004

Le plan français, reprenant les niveaux d'alerte définis par l'OMS en 1999, distingue une phase pré-pandémique et une phase pandémique, chacune se déclinant en différents niveaux d'alerte afin de tenir compte de facteurs supplémentaires de préoccupations (tableau joint). Les niveaux d'alerte peuvent représenter un niveau d'entrée direct dans la crise sans avoir été précédés par les niveaux d'alerte moindres. Le plan s'articule en trois volets, le **seuil clé étant la confirmation par l'OMS d'une transmission interhumaine liée à l'apparition d'un nouveau sous-type de virus** vis-à-vis duquel l'immunité de la population apparaît faible ou nulle.

Dans le cadre du premier volet intitulé « **Une nouvelle menace grippale, sans transmission interhumaine** », trois cas de figure sont envisagés. Une épizootie sans infection humaine située en dehors de France ne justifie que des mesures de surveillance vétérinaire internationale. Dès qu'elle atteindrait la France, les mesures viseraient à contenir le virus et à protéger les personnes exposées. L'apparition d'un seul cas humain, point de départ de l'alerte de l'OMS à la pandémie, impliquerait des mesures de détection précoce des cas humains sur le territoire français, les malades étant pris en charge à domicile. Dans l'hypothèse de plusieurs cas humains, et en l'absence d'infections en France, l'accent serait mis sur les mesures d'information du public, notamment des voyageurs, et sur la surveillance des cas pouvant entrer en France. En cas d'infection humaine déclarée en France, la détection précoce et la surveillance épidémiologique renforcée viseraient à contenir la progression du virus. La prise en charge médicale des patients serait organisée autour du numéro d'urgence 15 et le patient,

hospitalisé si nécessaire, bénéficierait d'un traitement curatif. C'est dans le cadre de ce premier volet qu'est prévue la constitution de stocks de sécurité de médicaments pour un usage prophylactique et curatif.

La « **confirmation d'une transmission interhumaine mais qui reste limitée** » (deuxième volet) rend possible la diffusion rapide du nouveau virus et donc, le déclenchement de la pandémie. A ce stade, les stocks de sécurité d'antiviraux et d'équipements de protection devraient être prêts et, le cas échéant, complétés en fonction des prévisions épidémiologiques et des capacités de production. Les mesures susceptibles d'être prises devraient être fonction de l'évolution de la transmission interhumaine à l'étranger et sur le territoire national et pourraient être contraignantes. Si la transmission humaine ne concerne que des cas hors de France, l'objectif consisterait à limiter les risques d'importation du virus le plus précocement possible et à détecter l'arrivée sur le territoire des premiers cas d'infection humaine afin de ralentir la transmission locale. Des mesures de restrictions de voyages et d'isolement à l'entrée du territoire s'appliqueraient. La prise en charge des malades, organisée par le centre 15, comprendrait un traitement curatif précoce par antiviraux et des mesures d'isolement, à domicile ou à l'hôpital. En cas de transmission interhumaine touchant la France, toutes les mesures précédemment évoquées seraient applicables et les pouvoirs publics pourraient décider des traitements prophylactiques par antiviraux.

En « **phase pandémique** » (troisième volet), l'Institut de veille sanitaire a évalué le nombre des malades entre 9 et 21 millions et celui des décès entre 91.000 et 212.000 ; le nombre des personnes dont l'état nécessiterait une hospitalisation serait de 500.000 à un million. Le plan envisage plusieurs vagues successives de pandémie et deux étapes différenciées, l'une au cours de laquelle le virus pourrait acquérir progressivement sa capacité de transmissibilité et l'une à cinétique rapide caractérisée par sa forte transmissibilité. Compte tenu de ces éléments, il s'agirait, dans un premier temps, de freiner autant que possible la diffusion du virus afin d'améliorer le niveau de préparation et de réaction, en continuité avec les deux phases précédentes. Par la suite, les mesures de restriction d'activité contribueraient à limiter le nombre des personnes affectées. Les mesures sectorielles prises pour assurer la continuité de l'État et de la vie sociale et économique devraient prendre en compte l'absentéisme induit par la pandémie, reposant sur la distinction entre services essentiels et services non essentiels. Le système de santé devrait donner une réponse adaptée à une augmentation massive et rapide des besoins ; le principe d'une prise en charge proportionnée à l'état des malades a été posé.

1.-3.-2. Une actualisation en cours

M. Didier Houssin¹ a indiqué à la mission d'information que l'exercice organisé le 30 juin 2005 sous l'égide du SGDN (secrétariat général de la défense nationale) et du SIG (Service d'information du gouvernement), avait mis en lumière les points à améliorer dans le dispositif. Un autre exercice, cette fois-ci européen, a eu lieu à la fin du mois de novembre, dont les résultats ne sont pas encore connus ; le ministre de la santé, M. Xavier Bertrand, a indiqué devant la mission que « *nous attendons d'ailleurs ces résultats pour valider définitivement notre plan* ». L'évolution de la situation internationale justifie également cette actualisation.

Des propos du Ministre et de M. Didier Houssin devant la mission, il ressortait que l'actualisation devait porter sur les points suivants :

-- le renforcement de la cohérence de l'État et la coordination gouvernementale. Tel a été l'objet de la nomination de M. Didier Houssin lui-même, par ailleurs directeur général de la santé, comme délégué interministériel à la lutte contre la grippe aviaire, par le décret n°2005-1057 du 1^{er} septembre 2005. Lors de son audition, il a donné à la mission un aperçu de l'étendue de ses compétences : à son activité de coordination interministérielle, s'ajoutent une mission de suivi des mesures décidées et un rôle d'évaluation en continu de la pertinence des mesures décidées ; il assure aussi une mission de cohérence générale au niveau international et européen ;

-- l'élaboration d'une stratégie « communication-formation-information » permettant d'informer les Français sur le risque sanitaire, de préparer les professionnels, notamment ceux du secteur de la santé et de la filière avicole, et de sensibiliser les acteurs économiques au maintien de l'activité de la société ;

-- une attention particulière portée à la situation des Français de l'étranger. Le ministre de la santé, M. Xavier Bertrand, a souligné devant la mission que « *la façon dont nous préparons la prise en charge de nos ressortissants permettra à notre opinion d'apprécier notre capacité à réagir face à un risque pandémique sur le territoire national* ». Il a dit avoir constaté, lors de son voyage au mois de novembre en Asie, la grande sérénité de nos compatriotes sur le sujet de la grippe aviaire. Notons que les postes diplomatiques français à

¹ Directeur général de la santé au ministère de la santé et des solidarités – délégué interministériel à la lutte contre la grippe aviaire – audition du 2 novembre 2005

l'étranger ont d'ores et déjà reçu des dotations en antiviraux destinés aux personnels diplomatiques et aux Français résidant sur place ;

-- l'approfondissement de la coopération internationale et européenne. Dans une logique visant à retarder la pandémie, la coopération européenne, aux yeux du ministre de la santé et des solidarités, est un sujet prioritaire. Un conseil informel des ministres européens de la santé s'est tenu le 20 octobre et une réunion des ministres s'est tenue le 9 décembre, dont l'objet était de tirer les leçons de l'exercice de simulation organisé les 23 et 24 novembre afin de tester les capacités de l'Union européenne à réagir efficacement. Dans la lutte qui sera engagée contre la pandémie, il est essentiel que les 25 pays membres de l'Union européenne adoptent les mêmes mesures de contrôle aux frontières et les plus rigoureuses possibles. Des mesures prises par un seul pays sont vouées à l'échec. La détermination d'un axe de coopération européenne ne peut se faire que si tous les pays ont un même niveau de conscience du risque. Devant la mission, M. Xavier Bertrand a souligné que l'actualisation du plan français en ce qui concerne les mesures de contrôle aux frontières était suspendue aux mesures qui seront décidées au plan européen ;

-- un alignement des niveaux d'alerte sur le nouveau « phasage » décidé en 2005 par l'OMS ; la France devrait adopter le même découpage des périodes. Selon les critères de l'OMS, nous sommes aujourd'hui au stade 3 de la période d'alerte à la pandémie ;

-- la prise en compte de l'élargissement de la zone d'épizootie. Selon M. Didier Houssin, le scénario le plus largement probable et le plus redoutable reste celui de l'arrivée en France d'une personne contaminée alors que vient de se déclencher une transmission interhumaine dans un pays d'Asie. Le plan actualisé devra tenir compte de l'élargissement de la zone d'épizootie vers le Sud (Indonésie), le Nord-Ouest (Chine, Mongolie, Sibérie, Kazakhstan) et l'Ouest (Turquie, Roumanie).

Le Ministre a présenté à la mission d'information, le 11 janvier dernier, le nouveau plan, désormais intitulé : *plan gouvernemental de prévention et de lutte « pandémie grippale »*, et qui remplace celui d'octobre 2004. Il est en ligne sur le site du ministère de la santé et des solidarités. La mission en entamera prochainement l'examen détaillé et présentera ses conclusions dans le dernier des trois rapports qu'elle a prévu de publier tout au long de ses travaux (*cf supra*).

II. DES STOCKS DE MOYENS PHARMACEUTIQUES ET DE MATÉRIELS DE PRÉVENTION ONT ÉTÉ CONSTITUÉS MAIS LA FRANCE N'EST PAS ENCORE PRÊTE

Depuis 2004, le Gouvernement a donc décidé de préparer la France à une éventuelle pandémie. On a vu qu'un plan de lutte définissant les étapes successives de la mobilisation sanitaire après détection des premiers cas de contamination humaine avait été élaboré. L'objectif est, avant tout, de retarder au maximum la propagation du virus, en attendant la mise au point du vaccin qui permettra de stopper la pandémie. Le vaccin sera, en effet, l'arme la plus efficace, mais comme il sera fabriqué à partir de la souche virale responsable de la pandémie, il ne sera pas disponible tout de suite, mais seulement au mieux six mois après l'identification de la souche et le lancement de son processus de fabrication.

En attendant, comme l'a indiqué M. Jean-Claude Désenclos devant la mission d'information, il faut « *gagner du temps pour se rapprocher du moment où le vaccin sera produit. C'est une stratégie de course contre la montre au cours de laquelle la mise en œuvre de mesures imparfaites mais complémentaires peut diminuer l'impact initial de la maladie* ».

Les mesures auxquelles il est fait allusion sont, essentiellement, la prescription d'antiviraux et l'utilisation de matériels de protection individuelle, les masques principalement, associés à des mesures d'hygiène simples mais rigoureuses.

Le plan français prévoit, dès le premier niveau d'alerte, la constitution de stocks de sécurité en produits de santé (anti-viraux, antibiotiques) et en équipements de santé. La constitution de ces stocks doit prendre en compte à la fois la durée estimée de la pandémie et sa gravité, éléments difficiles à évaluer. On sait qu'une pandémie se produit généralement en deux vagues, mais sans que leurs durées respectives ni l'intervalle les séparant l'une de l'autre ne soient aisément prévisibles. Quant à sa gravité, elle dépendra du « taux d'attaque » du virus : les projections réalisées par l'InVS ont été élaborées sur la base de deux hypothèses, l'une fixant le taux d'attaque à 15%, l'autre à 35%. Dans le premier cas, on compterait environ 9 millions de malades, dans le second 20 millions.

C'est au regard de ces considérations qu'il faut donc apprécier les stocks d'ores et déjà constitués en France d'antiviraux, d'antibiotiques et de masques de protection. Redisons-le : ce seront les seules armes disponibles lors de

la première vague pandémique, en attendant la mise au point du vaccin. On évoquera d'abord la question des stocks de médicaments et de masques de protection, avant d'aborder la problématique particulière du vaccin pandémique.

2.-1. : LES STOCKS D'ANTIVIRAUX

2.-1.-1. Le rôle essentiel des antiviraux en cas de pandémie

Les antiviraux n'empêchent pas l'infection mais, comme l'a analysé Mme Sylvie Van der Werf, ils « *réduiront la durée de la maladie, la multiplication du virus et par conséquent, sa capacité de propagation* ». L'administration préventive d'antiviraux, en réduisant le nombre des cas humains, pourrait limiter le risque que le virus n'améliore encore sa transmissibilité. Par ailleurs, Mme Van der Werf a fait remarquer que les malades ainsi soignés efficacement lors de la première vague pandémique développeront des anticorps qui leur apporteront une protection immunitaire dont l'efficacité, au moment de la seconde vague, pourrait se révéler comparable à celle d'une vaccination. Enfin, les antiviraux auraient encore un rôle à jouer si, comme le craignent les professeurs Bricaire et Derenne dans leur ouvrage précité, le vaccin mis au point après la première vague n'était finalement que partiellement efficace.

2.-1.-2. Les différents antiviraux disponibles

Deux sortes d'anti-viraux sont actifs sur le virus grippal : les uns ont pour cible la protéine M2 et les autres la neuraminidase NA.

Les inhibiteurs de la molécule M2, tel l'amantadine, ont été les premiers sur le marché. Leur efficacité dans le traitement curatif et préventif de la grippe est avérée mais leur utilisation a toutefois été limitée par la constatation de résistances survenant très rapidement. Les souches isolées dans les cas de grippe humaine due au virus A(H5N1) se sont révélées résistantes : ainsi à Hong Kong, en 1997, cet antiviral s'est révélé inefficace. M. Henry-Vincent Charbonné¹ n'a pas manqué de le rappeler devant la mission : « *les (...) anti-viraux tels l'amantadine ou la rimantadine, voient rapidement apparaître des résistances, ce*

¹ Président du laboratoire Roche France – audition du 8 novembre 2005

qui les rend inefficaces en cas de pandémie grippale. De plus, ces produits ne sont pas forcément bien tolérés ».

Les inhibiteurs de la neuraminidase NA s'attaquent, quant à eux, à la protéine qui joue un rôle majeur dans la réplication du virus de la grippe, et donc de sa diffusion. La recherche sur ce concept thérapeutique, développé dès les années 70, a permis la mise au point de composés efficaces : le zanamivir en 1993 et l'oseltamivir en 1997.

Le **Relenza**, dénomination commerciale du zanamivir, produit par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK), se présente sous forme de poudre sèche qui s'inhale et gagne ensuite les voies aériennes et les poumons. Ne pouvant pas franchir la barrière gastro-intestinale, le Relenza est administré à l'aide d'un dispositif d'inhalation, peu aisé d'emploi, ce qui explique que cet antiviral soit peu prescrit : alors que les ventes de Tamiflu, l'autre antiviral sur le marché, atteignaient déjà 460 millions de dollars pour la première moitié de 2005, GSK n'avait vendu que pour 5,4 millions de dollars de Relenza en 2004. M. Christophe Weber¹ a confirmé que « *ce produit n'a pas été un succès en raison des contraintes de son administration* ».

L'oseltamivir, commercialisé sous le nom de **Tamiflu**, est l'autre antiviral inhibiteur de la neuraminidase. Les études scientifiques ont montré son efficacité tant dans la prévention (réduction du nombre de cas et du nombre des complications) que dans le traitement curatif de la grippe. Ce médicament est homologué dans une cinquantaine de pays industrialisés ; plus 10 millions de personnes ont déjà été traités par cette molécule, certains pays l'utilisant plus largement que d'autres, comme le Japon où il est très couramment prescrit (6 millions de Japonais touchés par la grippe en 2004 ont été soignés par le Tamiflu). Le Tamiflu est conditionné sous forme de gélules et s'administre à raison de 2 gélules par jour pendant 5 jours.

Son absence de contre-indications, sa facilité d'administration et sa biodisponibilité (pourcentage de médicament absorbé après administration par voie orale) font qu'il est le médicament recommandé par la communauté scientifique en cas d'émergence d'une pandémie de grippe aviaire. Mais son efficacité reste subordonnée à son administration dans les quelques heures suivant l'apparition des premiers symptômes, au plus tard dans les 48 heures.

¹ Président du laboratoire GlaxoSmithKline France – audition du 8 novembre 2005

2.-1.-3. Les stocks actuels

L'OMS préconise de constituer, dans chaque pays, des réserves « suffisantes » d'antiviraux à usage national. Mais elle n'a pas donné d'indications chiffrées sur le niveau de ces stocks. Sur la base des prévisions faites du taux d'attaque de la pandémie, il est apparu qu'un taux de couverture de 25 à 40% de la population nationale devait être l'objectif à atteindre. C'est celui que se sont fixés un certain nombre de pays européens, dont la France.

Les stocks français sont composés, principalement, de Tamiflu et, en appui stratégique, de Relenza. S'agissant du Tamiflu, la France avait commencé à constituer des réserves dès février 2004, après une épidémie de grippe aviaire de type A(H7N7) survenue en 2003 aux Pays-Bas et en Belgique, pays où le Tamiflu avait montré son efficacité sur les patients infectés. La France avait alors stocké 130.000 doses, ce qui, compte tenu de la posologie habituelle, aurait permis de soigner 13.000 personnes.

Il est bien évident que ce niveau de stockage aurait été dérisoire en cas de pandémie. Les Professeurs François Bricaire et Jean-Philippe Derenne font remarquer, dans leur ouvrage précité : « *Rien que pour traiter les malades, il faudrait entre 90 et 210 millions de traitements. A quoi il faudrait ajouter le traitement préventif de ceux qui en contact avec eux, ne présenteraient pas de signes de la grippe* ».

Le gouvernement s'est donc donné comme objectif de porter ce niveau à 14 millions de traitements, soit 140 millions de gélules, à la fin de l'année 2005. S'agissant du Relenza, les stocks devraient représenter 200.000 traitements.

Mais, même à ces niveaux, les stocks français ne permettront pas d'assurer un taux de couverture de la population conforme aux objectifs évoqués ci-dessus. Certains pays européens s'en approchent davantage que la France : ainsi, les Pays-Bas annoncent un taux de couverture de leur population de l'ordre de 30%, et le Royaume-Uni un taux de 25%.

Aussi, M. Didier Houssin a-t-il souligné devant la mission que le stockage de 14 millions de traitements de Tamiflu n'était qu'une **première étape**. Il a annoncé l'augmentation des stocks « *de façon à pouvoir traiter tous les malades, y compris dans l'estimation la plus forte de la pandémie* ». Cet objectif répond, au demeurant, a-t-il souligné, à la demande exprimée par le Président de la République en août 2005 que « *les réserves de médicaments et d'anti-viraux*

soient portés aux niveaux requis pour assurer la santé de tous les Français en cas de pandémie ». M. Didier Houssin a indiqué que des commandes supplémentaires seraient passées aux fabricants : « *Le ministre de la santé est très déterminé - et suivi, me semble-t-il- à faire en sorte que ce stock ne se limite pas à 14 millions de traitements et à faire acquérir des quantités plus importantes de Tamiflu comme de Relenza (...)* » Il n'a cependant fourni aucune indication chiffrée ; cet élément devrait figurer dans le plan actualisé. Cette augmentation des stocks imposera, bien évidemment, de dégager de nouveaux crédits ; rappelons que l'enveloppe financière affectée au risque de grippe aviaire avait été fixée à 700 millions d'euros pour la période 2004-2006.

Mais il va de soi que la constitution des stocks doit tenir compte de la capacité des fabricants à répondre aux commandes du Gouvernement. Sur ce point, leur audition devant la mission d'information a mis en évidence la faible élasticité des capacités de production existantes, le Rapporteur y reviendra plus loin.

C'est pourquoi le Gouvernement a décidé de retirer des officines, dès maintenant, les stocks de Tamiflu. Ils sont dorénavant conservés dans des sites sécurisés, sous la garde de l'Armée.

M. Didier Houssin a justifié cette décision par la crainte que les Français, redoutant la pandémie, ne constituent eux-mêmes chez eux des stocks de Tamiflu, vidant ainsi les réserves des pharmacies, et donc du pays : « *Les citoyens (...) se demandent pourquoi, puisque l'État stocke, ils ne pourraient pas en faire autant. Nous avons beau leur expliquer que nos médicaments ne risquent pas de se périmé et que nous les donnerons gratuitement, cela n'empêche pas ceux qui ont envie de stocker de vouloir le faire* ». Pour M. Henry-Vincent Charbonné, on évitera ainsi « *l'anarchie dans la consommation* » et donc un « *extraordinaire gâchis des stocks* ». On devrait aussi, de cette manière, empêcher la constitution de stocks spéculatifs, alors que s'est déjà mis en place, *via* Internet, un marché noir du Tamiflu, où les boîtes se vendent, d'après M. Didier Houssin, « *à plus de 100 euros* ».

Précisons que le Tamiflu est aujourd'hui stocké, pour moitié déjà conditionné sous forme de gélules, et pour moitié sous forme de poudre en vrac ; le conditionnement devrait être assuré, le moment venu, par la pharmacie centrale des armées. Quant au Relenza, il est stocké dans sa version « produit chimique » car il ne peut être conditionné à l'avance, compte tenu de sa nature « aérosol ».

Le 5 janvier 2006, une délégation de députés membres de la mission d'information s'est rendue sur l'un des sites, gardés par l'Armée, où sont stockées les réserves nationales de Tamiflu. Au cours de cette visite, les responsables de la Pharmacie centrale des Armées (PCA) ont présenté le projet qu'ils ont mis au point pour développer un procédé de conditionnement, sous forme de comprimés, de la poudre d'oseltamivir stockée en vrac. Le processus retenu rend possible la fabrication du produit en quantités industrielles. La PCA prévoit de lancer la production d'ici mars 2006 et d'achever la transformation du stock de poudre actuellement sous la protection de l'Armée environ quatre mois plus tard.

La durée de péremption du Tamiflu est de 5 ans, mais M. Henry-Vincent Charbonné a considéré que la poudre en vrac devrait pouvoir rester stable au moins 10 ans. Notons que dans la mesure où personne n'est en mesure de prédire le moment où la pandémie se produira, le renouvellement des stocks devra être envisagé. La durée de péremption du Relenza, initialement de 3 ans, vient d'être portée à 10 ans.

Il appartiendra aux autorités sanitaires de déterminer, le moment venu, **la doctrine d'emploi des antiviraux**. S'il va de soi qu'ils seront distribués aux malades dont l'état justifie un traitement, leur utilisation prophylactique n'est pas encore définitivement précisée : à qui seront prioritairement distribués les médicaments ? Aux personnels en contact avec des personnes malades (soignants, pompiers, ambulanciers ...) ? A d'autres personnels, indispensables au fonctionnement normal des services publics ? A quelles catégories de personnes dans la population (personnes à risques) ?

Votre rapporteur reviendra sur ce point, essentiel, dans son troisième rapport consacré à l'examen du plan gouvernemental de lutte contre la pandémie : on peut penser que d'ici là, la doctrine d'emploi des antiviraux aura été mise au point.

2.-1.-4. Une diversification nécessaire des antiviraux utilisables

Le Gouvernement concentre, donc, pour l'instant son effort de stockage sur les deux principaux antiviraux grippaux existants, principalement le Tamiflu. Cette stratégie n'est cependant pas sans inconvénients.

- ***Le Tamiflu doit être pris au tout début de la contamination***

Pris en traitement curatif de la grippe, le Tamiflu doit être administré au plus tard dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes. Plus le

médicament est pris tôt, plus son efficacité est grande. Dans leur ouvrage « Pandémie : la grande menace » les professeurs Jean-Philippe Derenne et François Bricaire indiquent : « *Administré avant la douzième heure, il diminue d'environ trois jours la durée des symptômes. Passé ce délai, le médicament perd progressivement ses propriétés thérapeutiques* ».

Le professeur Derenne l'a redit devant la mission d'information : « *Concrètement, il (le Tamiflu) n'est vraiment efficace qu'au cours des douze premières heures. Passée la quarante-huitième heure, le Tamiflu n'a plus aucune efficacité. Comme il n'est pas toujours facile de diagnostiquer avec certitude une grippe en quelques heures, on ne peut traiter les malades que sur une présomption clinique. Si l'on a beaucoup de médicaments, cela ne pose pas de problèmes. Mais si l'on en a peu ...* ».

Expliquons d'un mot pourquoi le Tamiflu n'est efficace que dans les premières heures de l'incubation. Lorsque le virus s'est multiplié à l'intérieur de la cellule (*cf. supra*), sa libération à l'extérieur est permise par l'action de la neuraminidase, une glycoprotéine située dans l'enveloppe virale et qui défait l'amarrage à la cellule des virus multipliés : elle joue donc un rôle essentiel dans la réplication du virus. C'est à elle que s'attaque le Tamiflu, qui appartient à la famille des anti-viraux dits « inhibiteurs de la neuraminidase » parce qu'ils cherchent à en bloquer l'action. M. Henry-Vincent Charbonné l'a confirmé devant la mission d'information : « *ce médicament produit un effet significatif sur la sévérité des symptômes, qui diminue d'environ 40 %. Il provoque une diminution significative des complications - bronchite chez l'adulte, otite et sinusite chez l'enfant. On constate également une diminution significative de la prise d'antibiotiques et du nombre d'hospitalisations. Enfin, s'il est pris entre 36 et 48 heures après l'apparition des symptômes, la durée de celle-ci diminue d'un jour, ce qui veut dire qu'une grippe classique passe de cinq à quatre jours* ».

On comprend, dès lors, l'importance d'une administration la plus précoce possible du Tamiflu, afin de bloquer au plus vite le processus de réplication. Il faudrait donc consulter son médecin dès les premiers signes de grippe pour qu'il prescrive, si nécessaire, le Tamiflu. Or, nombreux sont ceux qui attendent quelques jours avant d'aller voir leur médecin, tablant, souvent avec raison, sur une guérison spontanée. L'efficacité du traitement par Tamiflu a donc ses limites, qui expliquent, d'ailleurs que cet anti-viral soit peu prescrit par les médecins, qui en connaissent les conditions d'administration.

- **des résistances possibles**

Comme tout antiviral, le Tamiflu peut créer des résistances. Devant la mission d'information, M. Henry-Vincent Charbonné a évalué à 0,4% le taux de résistance, aujourd'hui, du Tamiflu. Même s'il a relativisé ce problème : « *la très grande majorité des souches résistantes au Tamiflu sont bâtardes, (...) elles ont perdu leur pouvoir pathogène* », il reconnaît qu'« en cas de pandémie, il est évident que l'utilisation massive de Tamiflu conduira à l'apparition de souches résistantes ».

L'OMS a d'ailleurs élaboré un programme de surveillance qui développe des tests de sensibilité aux antiviraux.

Pour les experts, l'apparition de résistances ne serait pas étonnante. Par exemple, le docteur Menno de Jong et ses collègues de l'hôpital pour les maladies tropicales d'Ho Chi Min ville ont, dans un article paru le 21 décembre dernier dans le « *New England Journal of Medicine* », présenté les résultats d'une étude qu'ils ont menée sur huit patients infectés par le virus H5N1, tous traités avec du Tamiflu. Quatre sont morts ; pour d'entre eux, une fillette de 13 ans et une femme de 35 ans, l'étude de la souche virale a révélé une mutation sur le gène de la neuraminidase, qui a conféré à la souche virale une capacité de résistance. Les auteurs de cette étude écrivent que « *l'émergence de résistance à l'oseltamivir ne devrait pas être une grande surprise. Chez les adultes atteints de la grippe saisonnière due au virus H3N2 ou H1N1, les résistances à ce médicament sont rares chez les adultes, mais ont été repérées chez 18% des enfants traités* ». Ils concluent que « *la stratégie de traitement d'une infection grippale due au virus H5N1 devrait comprendre des agents antiviraux supplémentaires* »

Le scientifique japonais Keiji Fukuda, qui dirige le programme mondial contre la grippe de l'OMS, n'est pas, lui non plus, autrement surpris, ni alarmé par ces résistances au Tamiflu. Il a déclaré à l'Agence de presse Reuters « *Dès lors que l'on prend n'importe quelle forme de médicament, que ce soient des antiviraux ou des antibiotiques, il faut s'attendre à ce que l'organisme développe une résistance. Trouver de la résistance en soi n'est pas surprenant ni nécessairement alarmant* ». Mais il a ajouté que les constatations du docteur Menno de Jong montrent qu'il faut poursuivre les recherches sur une meilleure utilisation du Tamiflu et souligne que ce qui est important est de savoir si la façon dont le médicament est utilisé contribue à créer des résistances.

- ***un risque d'effets secondaires mais à relativiser***

Les spécialistes s'interrogent sur d'éventuels effets secondaires du Tamiflu. Depuis sa mise sur le marché en 1999, des effets secondaires ont été rapportés chez des enfants et des adolescents traités par ce médicament : troubles neurologiques et psychiatriques (délires, encéphalites, hallucinations,...), réactions cutanées sévères et décès (douze cas recensés depuis 1999), pour la plupart survenus au Japon, où le Tamiflu est couramment prescrit chez les enfants de moins de 16 ans.

Ces constatations ont conduit l'Agence américaine du médicament (Food and Drug Administration) à demander, au mois de novembre 2005, une évaluation des effets secondaires du Tamiflu.

Après analyse, il apparaît que les décès ne peuvent être attribués au seul usage du Tamiflu. Les troubles neurologiques sont fréquents chez les patients grippés et des cas d'encéphalopathie associés à la grippe ont été observés dans le milieu des années 1990. Le comité consultatif a demandé le renforcement de la surveillance des effets secondaires du Tamiflu, en particulier des effets cutanés. Après deux années de surveillance supplémentaires, soit deux saisons de grippe, le Tamiflu sera à nouveau soumis à l'évaluation du comité consultatif.

L'agence européenne du médicament (European Medicines Agency ou EMEA), pour sa part, a enregistré la déclaration de deux suicides chez des adolescents traités par Tamiflu. Là aussi, il n'a pas été établi de relation de cause à effet entre la prise de Tamiflu et les symptômes psychiatriques. L'EMEA a cependant demandé au laboratoire Roche de recenser toutes les données concernant les troubles psychiatriques dus au Tamiflu. L'EMEA rendra un avis à l'issue de cette évaluation.

- ***une diversification souhaitable***

Compte tenu de tous ces éléments, quelle stratégie thérapeutique adopter ? A l'évidence : une diversification de la panoplie des antiviraux à la disposition des autorités sanitaires.

Les experts sont d'accord pour considérer que le Relenza constitue une bonne alternative au Tamiflu, dans la mesure où il développe moins de résistances, comme l'a précisé M. Christophe Weber devant la mission d'information : « *Nous n'avons à ce jour qu'un seul cas chez un enfant vietnamien*

immunodéprimé. Nous pensons que du fait de sa puissance d'action et de son mode d'administration, le Relenza pourrait développer moins de résistances que d'autres produits (...). Il est établi que des souches résistantes au Tamiflu sont sensibles au Relenza ». C'est pourquoi, au demeurant, le Relenza figure dans le dispositif de stockage arrêté par le Gouvernement français. Son utilisation pourrait être développée si les recherches en cours sur d'autres modes d'administration du produit (voie intraveineuse, nébulisateur...) aboutissaient.

D'autres experts suggèrent que les inhibiteurs de la molécule M2 tels que l'amantadine viennent compléter les stocks de Tamiflu et de Relenza. L'OMS a ainsi fait valoir qu'en cas d'apparition d'un nouveau virus par réassortiment génétique, ces produits pourraient être efficaces, même si leur administration nécessiterait un suivi clinique attentif. De plus, outre un prix attractif, ils ont l'avantage de se conserver plus longtemps (20 ans, voire davantage). La direction générale de la santé estime, quant à elle, que *« ces produits pourraient rendre service en période pandémique dans la mesure où le rapport bénéfice/risque serait alors plus favorable »*.

Le docteur Menno de Jong évoque, pour sa part, la possibilité d'ajouter au stock d'antiviraux le Ribavirin, un antiviral contre l'hépatite, et qui pourrait être prescrit dans le cadre d'un « cocktail » de médicaments, comme c'est le cas pour le traitement du sida.

Notons que BioCryst Pharmaceuticals Inc. a développé un nouvel inhibiteur de la neuraminidase, le Peramivir, qui pourrait constituer une autre option. Des recherches sont en cours sur d'autres molécules, comme le REP9 sur lequel travaille la compagnie pharmaceutique canadienne Replicor, et qui pourraient ouvrir de nouvelles perspectives.

On conclura ces développements en rappelant la mise en garde du Professeur Derenne devant la mission d'information contre le risque de ne disposer que d'*« un fusil à un seul coup face aux maladies infectieuses : il suffirait d'une très mauvaise utilisation pour fusiller la seule arme dont nous disposons, ce qui serait notamment le cas si le Tamiflu était prescrit à tout va, n'importe comment et à n'importe qui »*

2.-2. LES STOCKS DE MÉDICAMENTS DESTINÉS AU TRAITEMENT DES COMPLICATIONS DE LA GRIPPE

Les complications de la grippe peuvent toucher tous les organes, mais les plus fréquentes et les plus graves sont les complications respiratoires. Elles sont le plus souvent en rapport avec des surinfections microbiennes et relèvent donc du traitement par antibiotiques. Certaines complications (broncho-pneumopathie obstructive, asthme) nécessitent par ailleurs des thérapeutiques spécifiques (oxygénothérapie).

Le professeur Jean-Philippe Derenne les a ainsi décrites à la mission : *« Les principales (complications) sont d'origine bactérienne. Deux germes sont plus particulièrement concernés : le pneumocoque et le staphylocoque doré. Il existe effectivement un vaccin contre le pneumocoque, le Pneumo 23, d'une efficacité de l'ordre de 80 % et grosso modo sans effets secondaires majeurs. On peut donc encourager la vaccination, au moins pour les groupes à risques ; l'effet du Pneumo 23 dure cinq ans et je n'ai jamais vu d'effets secondaires, ce qui n'est pas toujours le cas avec la vaccination antigrippale. Non seulement nous disposons de nombreux médicaments contre le pneumocoque, mais il n'existe pas de pneumocoque résistant aux antibiotiques. Un pneumocoque dit « résistant » n'est qu'un pneumocoque moins sensible aux traitements et qui doit être traité avec des doses plus élevées. Cela n'a rien à voir avec la résistance d'un staphylocoque doré. Aucun pneumocoque ne résiste à six grammes d'amoxicilline par exemple. De nombreuses stratégies sont donc possibles. Il en va tout autrement pour le staphylocoque doré, car si les souches sauvages sont très sensibles aux antibiotiques, des souches résistantes sont apparues, face auxquelles nous risquons de ne pas avoir suffisamment d'antibiotiques efficaces. C'est là que pourra se poser un problème d'approvisionnement, et, avant, de prévision des besoins ».*

Selon les informations fournies à votre Rapporteur, le gouvernement n'a pas, pour le moment, jugé nécessaire de constituer des stocks de sécurité, considérant que les stocks actuellement disponibles permettraient de répondre, le cas échéant, aux premiers besoins. Cependant, la question d'une augmentation massive de la production, en cas de pandémie, devrait être prochainement envisagée avec les industriels concernés.

2.-3. LES STOCKS DE MASQUES DE PROTECTION INDIVIDUELLE

2.-3.-1 La fonction des masques de protection

Dès lors qu'aux premiers jours de la pandémie, la distribution d'antiviraux aura tout juste commencé et que le risque de contamination sera grand, l'OMS conseille d'utiliser tous les moyens non médicaux susceptibles d'offrir une certaine protection. Les masques de protection individuelle en font partie.

Rappelons que la grippe est due à un virus particulièrement contagieux, qui se transmet par projection des sécrétions des voies aériennes supérieures ou de salive pouvant contenir des agents infectieux. La prophylaxie consiste à porter des masques de protection individuelle, en association avec des mesures d'hygiène simples, comme le lavage systématique des mains. Une étude scientifique en cours de publication, mentionnée par M. Didier Houssin, a démontré que le port de masques à Hong Kong, pendant l'épidémie de SRAS en 2003, a entraîné une diminution significative du nombre d'affections respiratoires.

Il existe deux catégories de masques. Les masques dits « anti-projection » ou « chirurgicaux » sont destinés à protéger l'entourage d'une personne malade de ses projections contaminantes. Ce type de masques porté par le soignant prévient la contamination du patient et de son environnement. Porté par le patient contagieux, il diminue les risques de contamination de ceux qui l'entourent. Il est important de noter que le masque médical protège celui qui le porte contre les agents infectieux transmissibles par voie de gouttelettes mais, en aucun cas, ne lui assure de protection contre ces mêmes agents transmissibles par voie aérienne. L'autre catégorie de masques est constituée de ceux dits de protection respiratoire, destinés à protéger celui qui le porte contre l'inhalation d'agents infectieux transmissibles par voie aérienne ou par gouttelettes. Il existe trois classes de masques qui se distinguent par leur degré d'efficacité : FFP1, FFP2, FFP3. Ces sigles correspondent à des normes de filtration des particules solides et liquides. Le taux de protection respiratoire exigé est de 92 % pour le masque FFP 2 et de 98 % pour le FFP3.

La catégorie recommandée pour se protéger contre la grippe est celle FFP2, les masques FFP3, dont la protection est plus grande, ne présentant pas d'avantage particulier en cas de grippe. Les masques utilisés pour lutter contre le SRAS étaient d'un type moins élaboré que les masques FFP2 et ont cependant apporté un bon niveau de protection dans le cas d'une affection qui était

hautement contagieuse. Les masques FFP2 sont constitués de plusieurs couches de matériau non tissé disposées en quinconce et deux caoutchoucs passés derrière la tête permettent de les maintenir plaqués de façon étroite sur la peau de sorte que la totalité de l'air inspiré et expiré passe à travers le masque lui-même, fait de matière poreuse, et qu'il n'y ait pas de fuite latérale. Les normes de fabrication, très strictes - ces appareils sont des équipements de protection individuelle relevant de la directive européenne 89/686/CEE - ont été rappelées dans le cahier des charges signés par les industriels qui ont répondu aux appels d'offres passés par l'Union des groupements d'achats publics.

2.-3.-2. Les stocks français

Pour ce qui concerne les masques chirurgicaux, M. Didier Houssin a apporté les précisions suivantes : « Des quantités importantes ont été et seront achetées : il est prévu d'acquérir au total 250 millions de masques chirurgicaux, à faire porter, à raison d'un masque toutes les quatre ou cinq heures, aux malades en contact avec un entourage familial ou professionnel ». Pour l'heure, ces masques n'ont pas encore été livrés.

Quant aux masques FFP2, il a indiqué que le Gouvernement en avait acquis « d'ores et déjà environ 50 millions, livrés ou en cours de livraison, à travers un marché UGAP¹, et stockés dans les grands hôpitaux. Une deuxième livraison de 68 millions de masques est prévue, pour lesquels la question du stockage n'est pas encore résolue. Des contacts ont été pris par le haut fonctionnaire de défense, M. Gérard Dumont, avec les ministères de l'Intérieur et de la Défense, pour trouver des sites de stockage. Enfin, une troisième commande, via l'UGAP, de 80 millions de masques permettra d'atteindre l'objectif prévu : plus de 200 millions de masques FFP2 stockés d'ici au début 2006. ».

La première commande a été confiée à sept prestataires ; une seule entreprise française figure parmi eux : Bacou -Dalloz, pour une commande de 12 millions de masques. Dans la mesure où un masque perd ses qualités de filtration en quelques heures (quatre à six heures), il est nécessaire de prévoir un nombre suffisant de masques pour assurer l'efficacité du dispositif. Pour les seuls

¹ Union des groupements d'achats publics

personnels soignants, le nombre estimé de masques nécessaires est de 2 millions par jour de pandémie.

Le plan de lutte contre une pandémie grippale précise que le contingent de masques FFP2 constitué sera prioritairement destiné aux professionnels de santé. Selon M. Jean-Claude Désenclos, cet ordre de priorité se justifie : « L'utilisation des masques constitue un moyen de lutte efficace, en particulier pour le personnel soignant, mais on ne dispose pas d'étude comparative sur les effets qu'aurait l'extension du port du masque à toute la population. ».

M. Didier Houssin n'a pas exclu une distribution plus large de masques, notamment à d'autres personnels en contact avec le public, si les capacités de production nouvelles qui devraient être mises en service l'année prochaine accroissent à due concurrence les stocks disponibles.

La question des modalités de stockage n'a pas encore été réglée, ni celle du traitement des masques usagés. Il faut espérer que ces deux points, essentiels, le premier sur le plan logistique, le second en termes de prévention des risques de contamination secondaire, seront réglés dans le cadre de la version actualisée du plan « Pandémie ».

Si la question de la péremption des masques ne semble pas se poser, il faut tout de même noter que les caoutchoucs de serrage qui maintiennent le masque sur le visage ne sont plus efficaces au bout de deux ans.

Mais, surtout, la question centrale qui reste en suspens, comme pour les antiviraux, est de savoir comment le Gouvernement envisage d'accroître les stocks de masques, aujourd'hui à l'évidence insuffisants, pour les fixer à un niveau permettant de répondre aux besoins lorsque la pandémie sévira. La faible élasticité des capacités actuelles de production et les difficultés d'approvisionnements en matière première auxquels les fabricants risquent de trouver bientôt confrontés imposent de trouver des solutions sans tarder (cf. infra).

2.-4. LA PROBLÉMATIQUE SPÉCIFIQUE DU VACCIN PANDÉMIQUE

Lors de la première vague pandémique, les autorités sanitaires françaises auront à leur disposition les antiviraux et les matériels de protection mais pas de vaccin. En effet, celui-ci ne pourra être mis au point qu'une fois la souche virale responsable identifiée. L'arme la plus efficace pour juguler la pandémie ne sera donc disponible qu'au moment de la seconde vague pandémique.

On comprend, dès lors, pourquoi il est si important de retarder au maximum la propagation du virus pandémique : ce sera autant de temps de gagné pour la fabrication du vaccin et les opérations de vaccination.

La mission d'information a, naturellement, entendu les responsables de Sanofi Pasteur MSD, le seul fabricant français de vaccins grippaux. Leur audition a mis en évidence un certain nombre de spécificités du futur vaccin pandémique et a permis de préciser la stratégie de production envisagée.

2.-4.-1 Les spécificités du vaccin pandémique

- ***un vaccin qu'on ne peut pas mettre au point à l'avance***

Comme on l'a vu plus haut, le vaccin pandémique ne pourra être mis au point que lorsque l'OMS aura communiqué aux fabricants la souche virale responsable de la pandémie. M. Didier Hoch¹ a précisé devant la mission d'information : « *Les antiviraux interviendraient lors de la première partie de la pandémie, les vaccins lors de la seconde, car le vaccin ne peut être fabriqué que lorsqu'on a identifié le virus – un virus pandémique, passant de l'homme à l'homme. Le virus est identifié par les experts des différents laboratoires et certifié par l'OMS. A partir de ce moment-là, nous pouvons produire le vaccin pandémique* ».

1 Président de Sanofi Pasteur MSD – audition du 16 novembre 2005

- **un vaccin dont on évalue difficilement encore les quantités nécessaires**

Chaque année, l'évaluation du nombre de doses de vaccin contre la grippe à fabriquer est établie par référence au nombre de doses produites l'année précédente.

Cette évaluation est beaucoup plus difficile à faire, s'agissant du vaccin pandémique. La seule référence dont disposent les fabricants est la couverture vaccinale contre la grippe hivernale mais elle est délicate à exploiter, dans la mesure où le vaccin saisonnier s'adresse à une population ayant déjà été exposée au virus lors des épidémies précédentes et qui a pu développer des anticorps. Dans une pandémie grippale provoquée par un virus inconnu, la population ne bénéficiera pas de cette protection naturelle et on ne sait pas si une seconde injection ne sera pas nécessaire.

Les fabricants de vaccins considèrent toutefois la couverture vaccinale saisonnière comme un indicateur utile pour l'appréciation des besoins futurs en vaccin pandémique et, donc, des capacités de production à mobiliser le moment venu.

2.-4.-2 La stratégie de production mise au point

Les fabricants de vaccins se préoccupent, depuis plusieurs années, d'anticiper la production d'un vaccin pandémique contre la grippe, en particulier Sanofi Pasteur, qui « *représente environ 40 % du marché mondial pour la grippe interpandémique. Notre responsabilité est d'être particulièrement performants si une pandémie se déclare* » (M. Jacques Berger¹).

Comme l'a précisé M. Didier Hoch : « *nous n'attendons pas de connaître le virus pour commencer à travailler. Depuis des années, à la demande initiale de l'OMS, puis de certains États membres et de la Commission européenne, nous avons anticipé la préparation des vaccins pandémiques. Nous avons à mener une course de vitesse contre la propagation du virus et, pour cela,*

¹ Directeur général délégué de Sanofi Pasteur – audition du 16 novembre 2005

il faut anticiper, au niveau de la recherche et du développement, mais aussi au niveau des capacités de production ».

Cette anticipation s'est traduite par plusieurs initiatives, dont deux sur lesquelles le Rapporteur souhaite revenir ici : d'une part, un essai d'évaluation des besoins en vaccin pandémique au niveau européen ; d'autre part, la mise au point d'un « vaccin prototype ».

- ***l'évaluation des besoins au niveau européen***

Dès 2002, les fabricants européens de vaccins ont alerté les pays de l'Union européenne sur la nécessité de chiffrer, le plus tôt possible, leurs besoins potentiels en vaccins pandémiques, afin d'évaluer les capacités de production supplémentaires qu'il faudrait créer pour être en mesure de répondre à la demande le moment venu.

M. Didier Hoch, qui préside l'Association des fabricants européens de vaccins, a indiqué : « *Nous avons demandé, dans le cadre de l'Association des fabricants de vaccins européens, dont je suis le Président, à avoir le plus d'informations possibles sur ce que serait la demande potentielle des différents États membres, afin de déterminer à quel niveau il faudrait adapter l'outil industriel. Une augmentation de la capacité de production demande du temps* ». Il a ajouté que, début 2004, l'Association avait rendu public un plan pour la préparation à la pandémie, qui a été discuté avec la Commission européenne, présenté à l'OMS et envoyé aux États membres.

- ***l'élaboration d'un vaccin prototype***

Dans le cadre du processus d'anticipation de la pandémie, Sanofi Pasteur MSD s'est attaché à mettre au point un « vaccin prototype » sur la base de virus animaux connus, et notamment le H5N1. M. Didier Hoch en a expliqué le principe en ces termes : « *Puisqu'on ne disposera du vrai virus qu'au moment de la pandémie elle-même, nous essayons de définir un « vaccin prototype pandémique », c'est-à-dire d'identifier le véhicule dans lequel on placera, le moment venu, le vrai virus identifié et certifié. Nous le faisons à partir des virus sauvages comme le H5N1, le H7N7, etc.* ».

M. Jacques Berger a détaillé la stratégie arrêtée : « *L'élément de base sur lequel nous travaillons, c'est le fameux H5N1. Nous savons qu'une souche pandémique va se comporter d'une façon différente d'une souche interpandémique. Le H5N1 est considéré comme l'une des souches les plus proches de celle qui pourrait être, un jour ou l'autre, pandémique. D'où l'idée de*

l'utiliser pour travailler sur un vaccin prototype (...). Nous allons tester notre système industriel sous toutes ses formes, avec ce vaccin prototype. On fabriquera d'abord des vaccins en petite quantité, qui nous serviront éventuellement à faire des études cliniques. Ensuite, il y aura une montée en puissance : nous travaillerons sur un ou deux millions de doses, puis sur dix millions de doses ou plus. Ainsi, le jour venu, lorsque la souche pandémique aura été identifiée par l'OMS, souche dont nous pensons que le comportement devrait être relativement proche de celle du H5N1, nous serons dans les meilleures conditions pour produire le vaccin. Pour autant, il faudra que l'efficacité de ce vaccin soit prouvée. (...) Nous avons commencé à fabriquer de petits lots de H5N1, qui nous semble proche de la future souche pandémique, et qui nous ont permis de faire des tests cliniques, actuellement effectués en France et aux Etats-Unis. Lorsque nous aurons ces informations, nous disposerons d'un certain nombre d'éléments, sur la tolérance du vaccin et sur son efficacité. C'est alors que nous pourrons déterminer s'il faudra une ou deux doses et quelle sera la charge antigénique à mettre dans chacune des doses. Cela nous permettra d'ajuster la formulation du produit, laquelle nous renseignera sur notre capacité industrielle le moment venu ».

La fabrication du vaccin prototype, encore appelé « vaccin prépandémique » ou « vaccin candidat », présente donc un double intérêt : avancer au maximum dans la mise au point de la formule du vaccin pandémique ; stimuler les capacités de production pour qu'elles « répondent » du mieux possible lorsque la production du vaccin pandémique sera lancée.

Sanofi Pasteur MSD a annoncé, à la fin de l'année dernière, que la phase I des essais du vaccin prototype contre la grippe aviaire était terminée et que la phase II allait pouvoir commencer : après avoir été testé sur 300 volontaires de moins de 40 ans, le vaccin va être évalué sur des enfants et des personnes de plus de 60 ans.

M. Didier Hoch a insisté sur le fait que : « *Le vaccin prototype est un élément primordial de notre fonctionnement : on gagne du temps pour plus tard et, en plus, on teste ainsi, au plan industriel, la production d'un vaccin sauvage* ».

M. Didier Houssin a repris cet argument devant la mission d'information : « *Il y a déjà plusieurs mois, la France a lancé un appel d'offres européen et passé marché avec Chiron et Sanofi Pasteur pour un total de 2,5 millions de doses de vaccins H5N1, c'est-à-dire contre le virus actuellement en circulation. La stratégie d'utilisation de ce vaccin n'est pas encore définie avec une grande précision. Ce marché était avant tout destiné à mobiliser l'industrie et à l'amener à démontrer sa capacité à produire rapidement un vaccin d'un type*

nouveau, puisque dirigé contre un virus très différent de celui qui circule actuellement dans l'espèce humaine. On peut toutefois prévoir d'ores et déjà des utilisations possibles : on pourrait ainsi s'en servir en cas d'épizootie aviaire pour conférer une protection à certains professionnels exposés – la question reste ouverte. Enfin, dans l'hypothèse où apparaîtrait un virus pandémique génétiquement peu différent de l'actuel H5N1, peut-être serait-il possible d'utiliser ces premiers vaccins afin de protéger les populations prioritaires avant même qu'un vaccin spécifique du virus pandémique soit mis au point. Mais pour l'heure, si la livraison du vaccin aura bien lieu début 2006, les conditions de son utilisation ne sont pas encore réglées, compte tenu des incertitudes scientifiques qui demeurent ».

2.-4.-3 Les commandes de vaccins pandémiques

Pour le moment, les commandes passées par le gouvernement français s'élèvent à 28 millions de traitements, comme l'a indiqué M. Jacques Berger : *« Nous avons passé des accords qui portent sur la fourniture de certaines quantités de H5N1 et qui nous engagent à fournir au gouvernement français l'équivalent de 28 millions de traitements – une ou deux doses par traitement, nous ne le savons pas encore. Le gouvernement s'est par ailleurs adressé à d'autres fournisseurs pour compléter ses besoins ».*

M. Didier Hoch a précisé : *« L'accord passé porte sur 28 millions de traitements, mais il est à géométrie variable : il tient compte de la productivité possible. Il assure une couverture adéquate à la population française, en tenant compte des contraintes de production, et il respecte l'idée d'une distribution équitable. En livrant la France de cette manière, nous ne pénalisons pas, ou relativement peu, les autres pays ».*

M. Didier Houssin a précisé, pour sa part : *« Un deuxième vaccin (vaccin pandémique) a été commandé, dans les conditions particulières dites de « sleeping contract » – les fabricants ne livreront le vaccin que le jour où, le virus ayant été isolé, le vaccin pourra être produit –, à Chiron pour 12 millions de vaccins et Sanofi-Pasteur pour 28 millions de vaccins, qui ne seront évidemment disponibles et payés que le jour où ils pourront commencer à être produits ».*

2.-5. QU'EN EST-IL DE LA CAPACITÉ DES FABRICANTS À AUGMENTER LEUR PRODUCTION ?

« *La réduction de la morbidité et de la mortalité au cours d'une pandémie sera freinée par le manque de vaccins et d'antiviraux (...). Si les tendances actuelles se poursuivent, ils ne pourront être utilisés dans des quantités suffisantes ou équitablement répartis dès le début de la pandémie et même pendant les mois qui suivront* ». Cette inquiétante mise en garde de l'OMS conduit à s'interroger sur l'aptitude des fabricants à adapter leurs capacités de production à une demande qui a d'ores et déjà commencé à « exploser ».

Une augmentation significative du potentiel de production confronterait les industriels à un risque économique et financier non négligeable, qu'ils sont en train d'évaluer, ainsi qu'ils l'ont indiqué à la mission lors de leur audition. Se posait par ailleurs, pour la fabrication du principal antiviral, le Tamiflu, un problème de droit de propriété industrielle mais qui semble aujourd'hui réglé. Enfin, une inquiétude persiste quant à l'approvisionnement en matières premières nécessaires à la fabrication du Tamiflu et des masques de protection.

2.-5.-1. Pour tous les fabricants, un risque industriel et financier

En cas de pandémie, les besoins en moyens médicaux, quels qu'ils soient, seraient tels que les capacités de production actuelles, si elles demeuraient inchangées, ne permettraient pas, c'est une évidence, de répondre à la demande.

Les industriels entendus par la mission confirment cette inadéquation de leur outil de production. La capacité annuelle de production du Relenza par GSK est actuellement inférieure à 10 millions de traitements. Celle du Tamiflu par le laboratoire Roche, qui a été doublée en 2004, s'est élevée à 60 millions de traitements en 2005. M. Henry-Vincent Charbonné a indiqué que le laboratoire Roche prévoyait un nouveau doublement de ses capacités de production en 2006, jusqu'à être en mesure de produire 300 millions de traitements par an en 2007. Quant à la capacité de production du seul fabricant français de masques, Bacou-Dalloz, elle est actuellement de 30 à 40 millions d'unités par an.

Les industriels s'interrogent aujourd'hui sur le risque économique et financier qu'ils seraient amenés à prendre s'ils devaient investir massivement pour être en mesure de répondre à la demande résultant d'une pandémie.

M. Roland Fangeat, le président de Bacou-Dalloz-Plaintel, a tenu devant la mission le raisonnement suivant : « *Si une pandémie se déclarait aujourd'hui, il est évident que toutes les sociétés spécialisées du monde fabriqueraient d'abord pour le pays où elles sont implantées* », et ajoute : « *Chaque pays devant se contenter de sa production nationale, le nôtre n'aurait pas les moyens de s'équiper* ». Evoquant alors l'hypothèse d'une augmentation significative de sa capacité de production, il s'interroge : « *Que se passera-t-il dans deux ou trois ans, quand nous aurons une capacité de production de 200 millions (de masques), alors que le marché n'absorbera plus que 60 millions ?* ».

M. Henry-Vincent Charbonné a, pour sa part, abordé la question en ces termes : « *(Le laboratoire Roche a) intégré le risque financier, et nous savons qu'à un certain moment, nous allons nous retrouver avec des capacités industrielles excédentaires. Cela dit, nous assumerons notre responsabilité jusqu'au bout. L'essentiel, encore une fois, est de faire face à la demande* ».

Les responsables de Sanofi Pasteur MSD ont, quant à eux, estimé que : « *Le problème, pour un industriel, n'est pas tant d'investir que de risquer de construire des usines qu'on ne pourrait pas faire tourner. Il faut que les vaccins produits soient utilisés* » (M. Didier Hoch). « *Je précise par ailleurs qu'il n'est techniquement pas possible de construire une usine qui ne servirait à rien, du moins pendant de nombreuses années. En effet, une usine de vaccins nécessite d'être utilisée quotidiennement, notamment pour que les personnels restent opérationnels continuellement* » (M. Jacques Berger).

Il est vrai que, dans une économie de marché, il est difficile de demander à des industriels d'engager des investissements dont la rentabilité reste douteuse. Pour, malgré tout, trouver une solution, car il faudra bien répondre aux besoins en cas de pandémie, certains fabricants ont suggéré une sorte de partenariat entre l'Etat et eux. M. Roland Fangeat a ainsi déclaré : « *L'Etat devrait s'équiper, quitte à ce que les industriels l'aident pour la mise en place des moyens de production et pour la maintenance. Ensuite ce serait à l'Etat de réguler le système car les industriels en seraient incapables* ».

Mais, en tout état de cause, quelle que soit la solution retenue, **il faut décider vite**. Car la mise en service de nouvelles structures de production demande beaucoup de temps. Ainsi, M. Philippe Boele¹ a indiqué que, pour ce qui concerne la fabrication des masques : « *Il y a deux grandes étapes dans la*

1 Directeur industriel de 3M France - audition du 16 novembre 2005

production de masques : la fabrication des fibres et l'extrusion d'une part, le formage d'autre part. Il se trouve que, sur le même site de production 3M en Angleterre, nous disposons des deux technologies. Si l'on veut disposer de capacités supplémentaires de formage de masques, il faut compter six à huit mois. Pour accroître les capacités de fabrication des fibres, ce qui nécessite de créer des équipements plus complexes et plus onéreux, il faut en compter dix-huit ».

S'agissant du Tamiflu, M. Henry-Vincent Charbonné a indiqué : « *nous savons qu'il nous faut deux ans pour monter des capacités nouvelles (...) ».*

Pour les dirigeants de Sanofi Pasteur, « *si on veut augmenter la capacité de production, la création d'un nouveau site de production réclame quatre à cinq ans. Dans cette période, il y a des phases de construction et des phases réglementaires »* (M. Didier Hoch).

2.-5.-2. Pour certains fabricants, une inquiétude sur l'approvisionnement en matières premières

Les auditions auxquelles la mission d'information a procédé ont mis en évidence une contrainte du processus de fabrication, d'une part du Tamiflu, d'autre part, des masques de protection, qui risque de devenir une fragilité majeure en cas de pandémie : l'utilisation de matières premières qui ne se trouvent qu'à l'étranger.

- **le Tamiflu**

Pour la fabrication du Tamiflu, le laboratoire Roche utilise aujourd'hui de l'acide shikimique, principe actif du médicament, issu de la badiane ou anis étoilé, une épice provenant d'un petit arbre de la famille du magnolia. Il se fournit dans la province de Guangxi, dans le Sud de la Chine, d'où proviennent d'ailleurs les trois quarts de la production mondiale, soit 50 000 tonnes par an. Les cours de l'anis étoilé se sont tendus à la fin de l'année 2005 et le prix de l'acide shikimique a fortement grimpé (entre 400 et 600\$US le kilogramme).

Le laboratoire Roche a cherché à s'affranchir de cette contrainte d'approvisionnement en élaborant un acide shikimique de synthèse, par biofermentation de la bactérie « Escheria coli ». M. Henry-Vincent Charbonné a précisé devant la mission d'information : « *nous sommes maintenant capables, grâce à un processus biotechnologique, de produire la matière première de base, l'acide shikimique, sans utiliser de la badiane de Chine. Les premières quantités*

de cette nouvelle source de matière première sont entrées dans la chaîne de production cet été. Nous gagnons en temps, mais surtout en souplesse et en indépendance. Cela étant, nous n'avons pas pour autant l'intention de renoncer à l'anis étoilé, puisque l'objectif est de pouvoir produire les plus grandes quantités possibles de matière première nécessaire à la fabrication du Tamiflu ».

Il s'agit donc d'une voie d'avenir mais, pour le moment, le laboratoire Roche utilise quasi exclusivement la badiane et indique d'ailleurs avoir acheté d'ores et déjà, une grande partie de la récolte chinoise.

Cependant, dans la mesure où le laboratoire Roche a déjà accordé des licences secondaires et en accordera vraisemblablement d'autres, il ne sera plus le seul à vouloir accéder à ce marché. Les provisions que voudront réaliser les laboratoires et même les États comme Taïwan, font ainsi peser un risque de pénurie sur la matière première du Tamiflu ; cette concurrence sur les approvisionnements peut d'ailleurs constituer un des éléments d'explication de la réticence du laboratoire Roche à accorder des licences secondaires.

Dans ce contexte de possibles difficultés d'approvisionnement, une société de biotechnologie canadienne, Biolyse Pharma, a annoncé qu'elle aurait découvert le moyen d'extraire de l'acide shikimique des aiguilles de sapin. Cette découverte ouvre peut-être une perspective encourageante, même si, comme l'a souligné un porte parole du groupe Roche, *« tout dépend de la quantité d'acide shikimique qu'ils (les chercheurs de Biolyse Pharma) pourront produire et surtout à quel prix ».*

- **les masques de protection**

Interrogé sur les matières premières utilisées pour la fabrication des masques, M. Roland Fangeat a donné des précisions suivantes : *« Pour les masques FFP1, FFP2 et FFP3, nous (Bacou-Dalloz) utilisons un matériau filtrant tel que le polyéthylène ou le polypropylène, qui subit un traitement électrostatique lui permettant d'attirer les charges. L'extérieur des masques peut être fait avec des matériaux de type polyester qui, une fois thermoformés, permettent d'obtenir des masques en forme de coquille – et non pas plats ».* Mais Bacou-Dalloz, le seul fabricant français, rappelons-le, ne produit pas ces matériaux de base, pour lesquels elle est dépendante d'approvisionnements en provenance d'Allemagne. M. Fangeat a admis que *« Si une crise se déclençait et que tous les pays demandaient des masques, nous rencontrerions certainement des difficultés ».*

La société 3M Santé n'est pas confrontée à ce problème car, comme l'a indiqué M. Philippe Boele devant la mission : « *(3M) fabrique les fibres de base. Cette étape est intégrée au processus de fabrication des masques* ».

Pour M. Roland Fangeat, ce qui est inquiétant, c'est que la fabrication du matériau de base, réalisée par des industriels chimiques comme Rhodia ou Total, dépend directement des approvisionnements en pétrole : « *Même si l'on réoriente les modalités de la production des masques en y intégrant la fabrication des fibres comme c'est le cas pour la société 3M Santé, des incertitudes d'approvisionnement en matières premières de base ne pourront pas être levées* ». C'est pourquoi M. Philippe Boele (3M France) a suggéré de remonter la chaîne de production en amont pour identifier les goulots d'étranglement qui risquent d'entraver le développement de nouvelles capacités de production de masques : « *Ma recommandation serait de focaliser le travail de réflexion en amont de la chaîne (...). Il faudrait donc réfléchir (...) avec les acteurs qui se trouvent en amont, notamment les chimistes qui fabriquent les polymères* ».

2.-5.-3. La question du brevet de fabrication du Tamiflu

En cas de pandémie, la principale arme dont disposeront les autorités sanitaires sera le Tamiflu, un antiviral utilisé dans le traitement de la grippe usuelle et qui, à ce jour, est le seul médicament susceptible *a priori* de pouvoir ralentir la propagation d'un virus pandémique de type H5N1. Il occupe donc une place stratégique dans le dispositif médical en cours de préparation en France, comme dans le reste du monde, pour faire face à la menace pandémique.

Le Tamiflu est fabriqué par le laboratoire suisse Roche, détenteur d'une licence exclusive sur sa production et sa commercialisation. L'explosion de la demande mondiale en Tamiflu, provoquée par la perspective d'une pandémie grippale, a placé le laboratoire Roche, le seul fabricant au monde, donc, sous les feux de l'actualité et conduit la planète entière à presser ses dirigeants de répondre à l'évidente question : « *pourrez-vous fabriquer les quantités de Tamiflu nécessaires à la constitution de stocks qui seront utilisés en cas de pandémie ?* ». La question du brevet, on le voit, est donc aujourd'hui centrale.

-- *la licence exclusive détenue par le laboratoire Roche*

En 1996, un petit laboratoire californien de biotechnologie, Gilead Sciences Inc., met au point une molécule nouvelle, le phosphate d'oseltamivir, dénomination scientifique du Tamiflu, efficace contre les virus de la grippe. Tout juste en mesure de financer ses recherches, ce laboratoire cède l'exclusivité mondiale de la production et de la commercialisation du Tamiflu au géant pharmaceutique suisse Roche pour 50 millions de dollars et 10% de royalties sur le chiffre d'affaires.

C'est le début de « *la saga du Tamiflu* » (Le Monde - 17 novembre 2005). Elle commence plutôt dans la morosité, la prescription d'antiviraux contre la grippe étant peu développée dans les pays industriels, à l'exception du Japon où le Tamiflu a toujours été largement utilisé. Mais, début 2004, lorsque l'épizootie de grippe aviaire s'installe de manière endémique en Asie du Sud-Est et que l'OMS lance ses premières alertes sur le risque de pandémie grippale, les ventes de Tamiflu s'envolent et les commandes affluent, un grand nombre de pays ayant décidé de constituer, à titre préventif, des stocks importants de Tamiflu

La question s'est alors posée de savoir si le laboratoire Roche était en mesure de répondre à cette demande exceptionnelle et massive de Tamiflu, ou s'il fallait redouter une pénurie résultant de la saturation de ses capacités de production, la licence exclusive détenue par le fabricant suisse interdisant en principe à tout autre industriel de produire l'antiviral.

Dans un premier temps, le laboratoire Roche a fait savoir que ses unités de production seraient à même de répondre à l'accroissement de la demande. Courant octobre, M. Olivier Hurstel, porte-parole du groupe, déclarait, dans des propos rapportés dans la presse : « *Pour l'instant, nous répondons sans souci à la demande des gouvernements* ». Le laboratoire excluait alors toute remise en cause de son monopole sur la fabrication du Tamiflu, considérant qu'il avait pris les dispositions appropriées et suffisantes pour augmenter ses capacités de production à un niveau compatible avec la nouvelle donne sanitaire mondiale. Comme l'a indiqué M. Henry-Vincent Charbonné devant la mission, « *nous avons doublé nos capacités de production en 2004, puis en 2005. Nous les doublerons à nouveau en 2006, jusqu'à être capables, en 2007, de produire 300 millions de traitements par an. Nous avons déjà monté un véritable « Meccano industriel ». Actuellement, treize sites participent à la production du Tamiflu, dont la moitié appartiennent à Roche. Les autres appartiennent à des fournisseurs extérieurs, parce que nous avons dû faire appel à des partenaires ayant des capacités adaptées et des installations ad hoc* ».

Malgré ces assurances, le laboratoire suisse faisait l'objet de pressions de plus en plus fortes de la part de la communauté internationale, qui s'interrogeait sur sa réelle capacité à fabriquer du Tamiflu dans des quantités suffisantes pour répondre aux besoins résultant d'une éventuelle pandémie. Dans le doute, et alors que l'épizootie ne cessait de progresser et que des cas de contamination humaine, certains mortels, étaient signalés en Asie du Sud-Est, des voix se sont fait entendre, de plus en plus nombreuses, suggérant de « casser » le monopole du groupe suisse pour permettre à d'autres fabricants de produire du Tamiflu. Le secrétaire général des Nations Unies, Kofi Annan, a ainsi déclaré, le 7 octobre, que « *la défense du droit de propriété ne doit pas entraver l'accès de tous aux médicaments* »

Après avoir rejeté, donc, dans un premier temps, la perspective de licences secondaires qui auraient permis à d'autres de fabriquer le Tamiflu, la position du laboratoire Roche a sensiblement évolué dans le sens d'un aménagement de sa licence. Cette évolution était, pour le groupe, la seule solution raisonnable, dès lors que, en plus de considérations morales, des arguments juridiques auraient permis, en tout état de cause, de passer outre les résistances du fabricant.

-- il est juridiquement possible, en cas d'urgence sanitaire, de passer outre le droit de propriété du laboratoire Roche sur le Tamiflu

En France, si l'intérêt de la santé publique l'exige, et à défaut d'accord amiable avec le titulaire du brevet, l'article L.613-16 du code de la propriété intellectuelle ouvre la possibilité au ministre chargé de la propriété industrielle, sur proposition du ministre chargé de la santé publique, de soumettre un médicament au régime de la licence d'office dérogatoire aux droits des brevets. Cette option juridique n'a pour le moment pas été prise par les pouvoirs publics français. M. Didier Houssin a indiqué devant la mission qu'il avait demandé à l'AFSSAPS¹ quelles étaient les possibilités de fabriquer le Tamiflu soit par le biais d'une licence secondaire concédée par Roche, soit par un système de médicament générique. Réponse : « *Les informations que j'ai reçues confirment qu'il est difficile de produire ce médicament. Cela dit, si vraiment nous étions décidés à essayer de le faire, soit en fabriquant un générique, soit en poussant des industriels à devenir des sous-traitants pour Roche dans le cadre d'une licence secondaire, il faudrait analyser le processus de manière plus approfondie* ».

1 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Sur le plan international, le directeur général de l'Organisation mondiale du commerce, M. Pascal Lamy, a rappelé, le 30 octobre dernier, que **l'accès aux médicaments génériques pour les pays les moins développés** est garanti. L'article 31 de l'accord de l'OMC sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) donne aux autorités publiques d'un pays la possibilité, par le biais des licences obligatoires, d'autoriser un tiers à fabriquer un produit breveté ou à utiliser le procédé breveté sans le consentement du titulaire du brevet.

Cette flexibilité en matière de protection du brevet, prévue dès 1995, date de l'entrée en vigueur de l'accord sur les ADPIC, a été précisée par la déclaration ministérielle de Doha sur l'accord sur les ADPIC et la santé publique de novembre 2001. Cette déclaration confirme que les pays sont libres de déterminer les motifs pour lesquels les licences obligatoires sont accordées ; elles doivent néanmoins respecter un certain nombre de conditions énoncées par l'article 31. Ainsi, notamment, l'entreprise ou la personne qui demande une licence obligatoire doit avoir d'abord essayé de négocier une licence volontaire avec le détenteur du brevet à des conditions commerciales raisonnables. L'accord ADPIC prévoit qu'en cas d'urgence nationale ou d'extrême urgence, il n'est pas nécessaire d'essayer d'obtenir préalablement une licence volontaire.

A l'origine, les licences obligatoires devaient être autorisées pour les approvisionnements du marché intérieur. La conférence interministérielle de Doha a décidé de modifier cette réglementation afin que les pays qui ne sont pas en mesure de fabriquer les produits pharmaceutiques puissent s'en procurer des copies les moins chères possible. Une décision du conseil général de l'OMC du 30 août 2003 a donc autorisé l'exportation de copies génériques fabriquées sous licences obligatoires vers des pays où la capacité de production est inexistante ou insuffisante.

-- l'évolution de la position du laboratoire Roche

Ainsi donc, sur le strict plan juridique, l'existence d'une licence exclusive ne peut en aucun cas constituer une légitimation de la position du laboratoire Roche défendant son monopole de production de Tamiflu.

Le laboratoire avait aussi mis en avant des considérations d'ordre technique pour justifier l'exclusivité qu'il détient : la fabrication du Tamiflu est extrêmement complexe et requiert un savoir-faire qu'aucun autre industriel ne possède. M. Henry-Vincent Charbonné a ainsi expliqué devant la mission d'information : « *Comme beaucoup de produits récents, la fabrication du Tamiflu est un processus compliqué. On est très loin de la chimie simple qu'on a pu*

connaître par le passé. Entre dix et douze mois sont nécessaires entre le ramassage de l'anis étoilé – ou badiane de Chine - jusqu'au stade final de la mise en boîte. En plus, le processus est complexe. D'abord, parce qu'il faut récolter l'anis étoilé et le traiter. Ensuite, parce qu'il y a des opérations de filtration et de purification, avant de passer à une étape chimique délicate, qui utilise des produits hautement toxiques et est explosive. Cette dernière étape de la fabrication de ce médicament ne peut se faire que dans des établissements agréés, lesquels sont actuellement, en tout et pour tout, au nombre de trois, aux Etats-Unis et en Europe. En outre, le caractère explosif de la réaction augmente avec la quantité produite »

On ne pouvait douter de la capacité du laboratoire Roche à trouver une solution pour surmonter cet obstacle. Aurait-il pu en être autrement, face à la grave menace sanitaire qui pèse sur l'humanité, et alors que M. Charbonné lui-même a admis devant la mission : *« Roche n'est pas capable de faire face à la demande mondiale »*.

Le problème semble aujourd'hui résolu, après que le Président directeur général du groupe, M. Franz Humer, ait lui-même exclu, le 18 octobre 2005, que le brevet soit un obstacle à la disponibilité du produit.

Devant la mission d'information, M. Henry-Vincent Charbonné a indiqué que son groupe était aujourd'hui à la recherche de partenaires susceptibles de l'aider à accroître la production de Tamiflu : *« Nous recherchons des partenaires capables de contribuer à une augmentation importante des quantités produites. Ils peuvent venir de l'industrie chimique, en apportant des capacités non utilisées, en prenant en charge telle ou telle phase du processus de production. Nous sommes en contact avec huit partenaires, après avoir reçu 150 demandes. Il s'agit soit de génériqueurs, soit des grands acteurs de la pharmacie ou de la chimie. Nous allons examiner de près ce qu'ils peuvent apporter à la production, et dans quels délais (...). S'agissant des coopérations, je ne citerai que ceux qui ont rendu publique leur démarche. Nous sommes en contact, en Inde, avec Ranbaxy, qui dit être en mesure de produire en grandes quantités dès lors qu'on lui fournirait la matière de base. Notre volonté est d'apporter notre savoir-faire et notre expertise à des partenaires capables de contribuer à une augmentation rapide et significative de la production »*.

Pour clarifier les données du problème, sans doute faut-il préciser que si le brevet constitue un obstacle juridique à la fabrication du Tamiflu par d'autres laboratoires, il n'en serait pas un pour celui qui voudrait produire un générique du Tamiflu. Seulement, le processus de production du médicament est si complexe que les laboratoires ne peuvent pas le maîtriser sans l'expertise du fabricant

suisse. C'est pourquoi il leur est nécessaire de passer par la procédure des licences secondaires, afin de bénéficier du savoir-faire du titulaire de la licence exclusive.

Le groupe suisse a donc engagé des discussions pour l'octroi de licences secondaires, avec des fabricants ou, même, des gouvernements. A la suite de l'autorisation donnée à l'Indonésie, le 25 novembre, de produire localement du Tamiflu, le ministre de la santé a annoncé son intention de produire un minimum de 220 millions de comprimés de Tamiflu. Pour sa part, Taiwan a annoncé qu'il allait produire le Tamiflu en dépit de l'absence d'autorisation du fabricant suisse.

Le 13 décembre 2005, le groupe Roche a accordé une licence secondaire de fabrication du Tamiflu au laboratoire chinois Shanghai Pharmaceutical. Il a identifié 12 autres partenaires potentiels, la rumeur citant les noms de l'israélien Teva et les indiens Cipla, Dr Reddy et Ranbaxy. Selon un sénateur américain, Charles Schumer, qui a rencontré les représentants du groupe Roche, celui-ci serait sur le point d'annoncer des accords avec 15 laboratoires pharmaceutiques dont le laboratoire américain Mylan laboratories. Un porte-parole du laboratoire suisse a expliqué que « *ces accords (permettraient) de faire bénéficier le laboratoire ou le chimiste de notre compétence, ce qui réduit de trois ans à six- huit mois le délai pour mettre au point la production* ». Par ces initiatives, le géant suisse tente de désamorcer les critiques que son refus initial de discussion avec quiconque avait suscitées.

Fin décembre, le laboratoire Roche a accordé une sous-licence au groupe indien fabricant de médicaments génériques Hetero, soulignant que cet accord « *aura un effet immédiat sur la disponibilité de l'antiviral (...), à la fois directement et au travers d'accords futurs avec des entreprises locales* ». Le groupe Hetero accède ainsi au rang de premier génériqueur capable d'accélérer les livraisons de Tamiflu.

Les choses semblent donc avancer dans le bon sens, celui de l'intérêt général. Il n'est pas question de dénier au laboratoire Roche le droit de défendre ses intérêts, légitimes dans le cadre d'une économie de marché. Ainsi, il va de soi que l'octroi de licences secondaires devra s'accompagner d'une juste rémunération de l'industriel suisse, rémunération au demeurant prévue par les textes OMC mais qui n'en précisent pas les modalités de calcul, laissant aux deux contractants une entière liberté de manœuvre pour parvenir à un compromis.

Il faut aussi faire crédit au laboratoire Roche d'une sincère détermination à chercher avant tout à répondre au défi sanitaire que constitue la menace de pandémie. Certains diront peut-être que l'explosion de la demande de Tamiflu provoquera pour le groupe suisse un effet d'aubaine inespéré. M. Henry-

Vincent Charbonné a relativisé cette perspective : « *Le Tamiflu représentera moins de 5 % de notre chiffre d'affaires en 2005 ; il est le 6^{ème} ou 7^{ème} produit. Le chiffre d'affaires de Roche vient surtout de toute une série de produits innovants, notamment dans le traitement des cancers, le cancer du sein en particulier (...). Je rappellerai qu'un produit comme le Tahor fait un chiffre d'affaires annuel de 10 milliards de dollars, et correspondant à des traitements qui s'étalent sur 10 ou 15 ans. Le Tamiflu fera un chiffre d'affaires important pendant deux, trois ou quatre ans, après quoi il retombera, fort heureusement, à un niveau beaucoup plus faible* ».

Relevons, pour conclure, le geste du laboratoire suisse qui a fait don de 3 millions de doses de Tamiflu à l'OMS ; ce médicament, vendu 15 euros aux pays riches, le sera à 7 euros aux pays les moins développés. Quand on sait que les dépenses de santé par habitant sont, au Vietnam, de 8 dollars\$, alors qu'une cure d'antiviraux coûte de 30 à 40 dollars\$, ce geste doit nous rappeler, nous Occidentaux, à notre devoir de solidarité à l'égard des plus démunis, auxquels nous devons garantir une distribution équitable des produits de santé en cas de pandémie.

2.-5.-4. Des interrogations sur la fabrication du vaccin pandémique

La production en urgence et dans les délais les plus brefs possible d'un vaccin pandémique peut poser aux fabricants des problèmes à la fois juridiques et techniques.

- **la responsabilité des fabricants**

Les responsables de Sanofi Pasteur ont insisté devant la mission d'information sur le fait qu'une entreprise ne peut pas mettre sur le marché, dans des conditions de rapidité inhabituelle, un vaccin destiné à protéger la population en masse s'il n'est pas assuré que sa responsabilité ne sera pas engagée en cas d'accident lié à la vaccination. S'agissant du vaccin pandémique, M. Jacques Berger a indiqué que l'Etat, en passant sa commande, a accepté contractuellement d'assumer ce risque.

Peut-être pourrait-on envisager de déplacer le règlement de cette question du terrain contractuel au terrain législatif, et de confier à la loi le soin d'organiser la prise en charge de ce risque vaccinal, l'indemnisation des patients restant assurée, en tout état de cause, par le fonds d'indemnisation des aléas thérapeutiques.

- ***l'étendue de la vaccination***

L'étendue de la vaccination est une question centrale car elle conditionne le nombre de vaccins à fabriquer. Pour les experts, le développement d'une pandémie ne pourrait être efficacement enrayé que par la vaccination du tiers, environ, de la population. En France, cette évaluation conduirait donc à vacciner près de 21 millions de personnes, et, donc, à produire autant de vaccins, voire le double au cas où deux injections seraient nécessaires, ce dernier point ne pouvant pas, pour l'instant, être tranché.

Les spécialistes considèrent que sur la base du volontariat, il serait possible d'atteindre un taux de couverture vaccinale satisfaisant de la population. Si la vaccination de toute la population française devait être rendue obligatoire, il faudrait envisager des quantités de vaccins comprises entre 60 et 120 millions de doses. Notons que sur un strict plan juridique, une telle mesure ne soulèverait pas d'objection car la loi permet de rendre une vaccination obligatoire ; la liste des maladies concernées est, quant à elle, fixée par l'autorité réglementaire et pourrait donc être complétée par la mention de la grippe aviaire. Votre rapporteur avait abordé cette question dans le rapport qu'il a écrit avec Mme Marie-Christine Blandin, sénatrice, sur le risque épidémique (*cf. supra*).

- ***la sécurisation de l'approvisionnement en œufs***

Actuellement, les vaccins sont fabriqués à partir de souches virales sélectionnées et mises en culture sur œufs embryonnés de 11 jours, dans lesquels elles se développent. Les virus sont ensuite recueillis, purifiés et tués chimiquement pour fabriquer le vaccin. Il faut, selon les souches, entre un et quatre œufs pour produire une dose de vaccin.

Mais encore faut-il que les œufs survivent à l'inoculation du virus. Or, la virulence de certains virus, comme le H5, fait que, cultivés dans les œufs de poule, ces virus les tuent rapidement. M. Didier Hoch a toutefois relativisé cette difficulté : « *Aujourd'hui, il existe une technique, la reverse génétique, qui permet de maîtriser les virus sauvages et les rendre compatibles avec les œufs. Ce problème de toxicité du virus sur l'œuf n'existe plus en tant que tel : c'est l'une des grandes avancées de ces dernières années* ».

Et encore faut-il, aussi, que les poules ne soient pas atteintes par la grippe aviaire. Si les élevages devaient être un jour touchés, un sérieux problème

d'approvisionnement se poserait à l'industrie du vaccin. Mme Catherine Gerdil¹, pour Sanofi Pasteur, a posé le problème en ces termes : « *Revenons à la sécurisation de l'approvisionnement en œufs. Celui-ci se fait en plusieurs étapes. D'abord, nous mettons en place un approvisionnement annuel, pour être capable de produire quelle que soit la période de l'année. Il faut donc réfléchir en termes de nombre de fermes, de couvoirs... et de sécurisation de ces installations. Ensuite, nous devons prévoir des systèmes de stocks de sécurité supplémentaires, pour palier les éventuels problèmes d'un de nos fournisseurs d'œufs. Nous avons estimé qu'il fallait un stock supplémentaire de l'ordre de 20 %. Enfin, nous devons diversifier géographiquement cet approvisionnement en œufs, pour diminuer l'impact d'épizooties localisées en France. En raison de la migration des oiseaux, nous risquons d'y être confrontés dès cette année ou dès le printemps prochain* ».

Il existe aujourd'hui une technique qui permet de s'affranchir de la contrainte que représente l'utilisation de l'œuf : la culture cellulaire. Des lignées cellulaires animales sélectionnées, cellules de rein de chien par exemple, sont produites en grande quantité dans des solutions nutritives et mises en attente. Dès l'apparition d'une nouvelle souche pathogène, les scientifiques peuvent inoculer la souche isolée dans ces cellules. Les virus vont s'y multiplier, puis seront recueillis, purifiés et inactivés.

Cette technologie, qui offre des possibilités plus souples et plus rapides, n'est toutefois pas encore opérationnelle, ainsi que l'a confirmé M. Jacques Berger devant la mission : « *Nous ne sommes pas encore capables de passer à la production sur culture cellulaire. Nous pouvons y réfléchir, mais la technologie n'est pas au point. Elle le sera d'ici à quelques années* ». Il en a par ailleurs souligné les limites : « *Elle permet l'élimination de l'utilisation des œufs. Mais elle ne permet pas de produire plus* », ce qu'a confirmé Mme Catherine Gerdil : « *Le système de culture cellulaire n'est pas aussi performant en termes de productivité que le système de culture sur œufs* ». Malgré tout, la culture cellulaire restant la technologie de demain, Sanofi Pasteur a arrêté le projet de construction d'une usine de culture sur œufs aux Etats-Unis, ainsi que l'a confirmé M. Jacques Berger, avec une commande du gouvernement fédéral de l'ordre d'« *une centaine de millions de dollars* » (M. Jacques Berger).

Mais pour le moment, c'est, donc, exclusivement sur l'œuf que repose la production des vaccins. S'agissant du vaccin pandémique, il est évident que toutes les dispositions doivent être prises pour sécuriser totalement

¹ Chef de projet chez Sanofi Pasteur - audition du 16 novembre 2005

l'approvisionnement. Il faut que des crédits publics soient dégagés pour assurer cette sécurisation, ces mesures devant être intégrées dans le plan « Pandémie ».

Pour conclure sur ce point, votre Rapporteur insistera sur la nécessité de poser la question de la production de vaccins au niveau de l'OMS car les Etats qui disposent de l'outil industriel adapté auront peut-être tendance, en cas de pandémie, à vouloir privilégier leur population, une perspective difficilement compatible avec l'exigence de distribution équitable.

Au cours de sa réunion du 25 janvier 2006, la mission d'information a examiné le rapport, présenté par M. Jean-Pierre Door, rapporteur. Après un débat auquel ont pris part M. Jean-Pierre Door, rapporteur, M. Jean-Marie Le Guen, Président, MM. Gérard Bapt, Gabriel Biancheri, Jérôme Bignon, Gérard Charasse, Roland Chassain, Alain Claeys, Mmes Jacqueline Fraysse, Geneviève Gaillard, MM. François Guillaume, Pierre Hellier, **la mission d'information a, à l'unanimité, adopté ce rapport et, conformément à l'article 145 du Règlement de l'Assemblée nationale, autorisé sa publication.**

RECOMMANDATIONS DE LA MISSION

Les médicaments et les vaccins

1. Garantir l'approvisionnement en matières premières nécessaires à la fabrication du Tamiflu.
2. Garantir l'approvisionnement en œufs pour la fabrication d'un vaccin.
3. Envisager la constitution de stocks d'antibiotiques pour soigner les complications de la grippe.
4. Charger l'Agence nationale de la recherche (A.N.R.) de lancer des programmes de recherche-développement sur les maladies émergentes, pour la mise au point d'antiviraux, d'antibiotiques et de vaccins.

La protection personnelle

5. Garantir l'approvisionnement en matières premières nécessaires à la fabrication des masques de protection.
6. S'assurer que les besoins en matériels de protection, autres que les masques, (blouses, gants, lunettes) seront satisfaits, en cas de forte augmentation de la demande.
7. Encourager la recherche-développement sur les équipements personnels de protection, en particulier les masques permettant une respiration aisée.

La coopération internationale

8. Poursuivre et amplifier les actions de soutien au réseau des Instituts Pasteur en Asie du Sud-Est.
9. Engager l'Union européenne à prendre les mesures nécessaires pour disposer de stocks suffisants d'antiviraux, notamment la délivrance de licences obligatoires.
10. Prendre au niveau européen et international les dispositions nécessaires pour donner suite à la proposition d'« union sacrée des fabricants de vaccins » lancée

par le laboratoire GlaxoSmithKline, en vue d'une collaboration de tous les laboratoires du monde pour la fabrication d'un vaccin pandémique, en dépit des règles antitrust en vigueur.

11. Favoriser l'obtention par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'un véritable pouvoir d'ingérence sanitaire (enquêtes et contrôles).
