

A S S E M B L É E N A T I O N A L E

X I I I ^e L É G I S L A T U R E

Compte rendu

Commission d'enquête sur la manière dont a été programmée, expliquée et gérée la campagne de vaccination de la grippe A(H1N1)

– Audition de M. le Professeur Claude Hannoun, virologue,
professeur honoraire à l'Institut Pasteur..... 2

Mardi

13 avril 2010

Séance de 9 heures

Compte rendu n° 9

SESSION ORDINAIRE DE 2009-2010

**Présidence de
M. Guy LEFRAND,
vice-Président,
puis de
M. Jean-Christophe
LAGARDE,
*Président***



**COMMISSION D'ENQUÊTE SUR LA MANIÈRE DONT A ÉTÉ
PROGRAMMÉE, EXPLIQUÉE ET GÉRÉE LA CAMPAGNE
DE VACCINATION DE LA GRIPPE A(H1N1)**

Mardi 13 avril 2010

La séance est ouverte à neuf heures dix.

*(Présidence de M. Guy Lefrand, vice-président de la commission d'enquête,
puis de M. Jean-Christophe Lagarde, président)*

*La Commission d'enquête sur la manière dont a été programmée, expliquée et gérée
la campagne de vaccination contre la grippe A(H1N1) entend **M. Claude Hannoun**,
professeur honoraire à l'Institut Pasteur.*

M. Claude Hannoun prête serment.

M. Claude Hannoun, professeur honoraire à l'Institut Pasteur. Je suis entré à l'Institut Pasteur en 1945, avec une licence de sciences, et j'y ai achevé mon doctorat ès sciences.

Deux années plus tard, en 1947, j'ai été amené à isoler la première souche de virus de la grippe en France. Nous étions une équipe de trois, et à vingt et un ans, j'étais évidemment le plus jeune et c'est moi qui ai fait le travail concret. Puis, il m'a été demandé, dans la continuité de ce travail, de m'intéresser à la production de vaccins et, dans les années 1950-1951, j'ai produit le premier vaccin contre la grippe en France.

Dans la mesure où j'ai été impliqué dans ce domaine dès la troisième année de ma carrière scientifique, il y a de cela un demi-siècle, je ne suis donc pas absolument impartial en matière de vaccins. Vous ne trouverez pas en moi un adversaire de ceux-ci.

(Le président Jean-Christophe Lagarde remplace le vice-président Guy Lefrand au fauteuil de la présidence.)

J'ai produit ce premier vaccin par culture sur embryon de poulet. Le virus utilisé était déjà un virus H1N1.

Si les Français ont isolé le virus de la grippe pour la première fois en 1947, les Anglais l'avaient fait en 1933 : nous avons quatorze ans de retard ! De même, je n'ai pas inventé le vaccin. Il était déjà produit depuis deux ans par les Américains. Ils l'ont élaboré en 1944-1945. La France n'a commencé à le préparer qu'en 1949. Après l'interruption dramatique de la recherche scientifique en France du fait de la guerre, nous commençons à rattraper notre retard.

Après avoir élaboré ce premier vaccin de façon artisanale, nous avons fait du *scaling up*, c'est-à-dire que nous avons progressivement accru l'échelle de production. Nous sommes passés à un vaccin semi-industriel, puis, quelques années plus tard, à un vaccin industriel. Toutes ces évolutions ont eu lieu à l'Institut Pasteur. Celui-ci, qui est une fondation sans but lucratif, disposait à l'époque de la capacité à produire et à vendre des vaccins, dans la ligne de l'action de Pasteur, qui avait élaboré entre autres le vaccin contre la rage. L'Institut Pasteur fonctionnait donc aussi comme une entreprise commerciale. Ce mode de fonctionnement, possible à l'époque, ne le serait sans doute plus guère aujourd'hui. Du reste, pour résoudre les

difficultés engendrées par ce double mode d'action, la fondation Institut Pasteur a créé quelques années plus tard une filiale, Institut Pasteur Production, destinée à produire et à commercialiser les vaccins. Entre 1958 et 1960, le vaccin contre la grippe a donc, comme les autres, été transféré dans le catalogue d'Institut Pasteur Production, compagnie commerciale associée à l'Institut Pasteur et filiale à 100 % de celui-ci. Les bénéfices réalisés étaient entièrement réinvestis dans la recherche.

Par la suite, les conditions financières, industrielles et économiques ont fait que Institut Pasteur Production a fusionné avec l'Institut Mérieux. Les fusions et concentrations successives ont ensuite abouti à la création de Sanofi Pasteur. Désormais, la fondation Institut Pasteur et Sanofi Pasteur sont totalement indépendants l'un de l'autre. Toutefois, l'Institut Pasteur a conservé des intérêts dans Sanofi.

Je voudrais maintenant évoquer la question des conflits d'intérêts. À l'époque, j'étais membre de l'Institut Pasteur et je fabriquais un vaccin. Aujourd'hui, ce travail aboutirait très probablement à des prises de brevets, au versement de royalties et à un intéressement des chercheurs. Tel n'était pas le cas à l'époque. Mes découvertes en matière de vaccin ne m'ont rien rapporté d'autre que mon salaire – modeste – de chercheur. Les bénéfices générés par ces travaux revenaient intégralement à l'Institut Pasteur, dont j'étais membre. Plus tard, j'ai déposé, en tout, quatre ou cinq brevets, mais les bénéfices qui en ont découlé sont entrés dans les caisses de l'Institut Pasteur ; en ce qui me concerne, je n'ai jamais reçu un centime d'intéressement sur des ventes.

Après cinquante ans de bons et loyaux services à l'Institut Pasteur, j'ai pris ma retraite en 1995. Depuis, je suis retraité et indépendant. Ces cinquante années de travail, la plupart du temps sur la grippe, m'ont donné une certaine expérience de la question. Virologue, j'ai travaillé sur le virus mais aussi sur l'épidémiologie. En 1984, avec Jean-Marie Cohen, j'ai créé le réseau de surveillance « GROG » (groupes régionaux d'observation de la grippe). J'ai aussi créé des institutions de réflexion et de recherche comme l'ESWI (*European scientific working group on influenza*).

Si, ayant pris ma retraite il y a quinze ans, je ne suis plus à la pointe de la recherche, mon expérience acquise et le fait de continuer à me tenir informé me permettent de prétendre encore être une sorte d'expert. Lorsque, en tant que tel, je suis consulté par la direction générale de la santé ou par des institutions officielles, je ne demande aucune compensation. En revanche, lorsque je suis sollicité par une firme industrielle pour un conseil ou en tant que membre d'un *advisory board*, il n'y a pas de raison que le service ainsi rendu ne soit pas compensé : je reçois alors des honoraires, de montant du reste limité. Un contrat préalable précis, indiquant le service qui m'est demandé – en général, une participation à un conseil consultatif pendant une journée ou deux – est établi. Pour une journée entière de travail, précédée d'une journée de préparation et suivie d'une journée de rédaction de rapport, ils se montent à des sommes de 1 000 ou 1 200 euros. Ces rémunérations ne me causent aucun problème de conscience. Lorsque je sors de la réunion, une fois mon contrat fini, tout lien de subordination avec la compagnie industrielle qui m'avait sollicité cesse ; je ne détiens aucun intérêt dans son fonctionnement. Je ne reçois ni royalties, ni stock options et demeure entièrement libre de mes mouvements et de mes décisions.

Jusqu'en 1995, j'étais expert à l'OMS et auprès du ministère. Lorsque j'ai pris ma retraite, en 1995, j'ai cessé ces fonctions. Depuis, je n'ai participé ni aux comités de crise ni aux différents conseils. J'en garde cependant un peu de regret : j'ai en effet été à l'origine des différentes actions de préparation de la pandémie. J'ai commencé à m'y intéresser à partir de

1980. En particulier, j'ai organisé en 1993 à Berlin une réunion sur la grippe et sa prévention, laquelle comportait un atelier spécifique sur la pandémie : qu'est-ce qu'une pandémie ? En surviendra-t-il une ? Telles étaient les questions évoquées.

Tous les experts s'accordent pour dire qu'il y a toujours eu des pandémies de grippe et qu'il y en aura toujours. Il n'y a aucune raison pour qu'elles cessent. Nous le disions dès 1990. Il faut vivre avec.

Par ailleurs – c'est un élément très important –, le virus de la grippe est un virus facétieux et trompeur. Avec lui, rien ne se passe jamais comme prévu. On pourrait conclure qu'il est un peu contradictoire de vouloir établir des plans pour organiser à l'avance une lutte contre un virus imprévisible. Certains experts disent préférer une absence de plan à un mauvais plan. D'autres en revanche considèrent qu'il vaut malgré tout mieux avoir réfléchi à l'avance pour prendre les mesures nécessaires lors de la survenue du danger. Je suis plutôt partisan de cette deuxième position.

En 1993, les travaux de la réunion que j'avais organisée ont abouti à la rédaction d'un document de recommandations à l'attention des gouvernements, des industriels et de l'OMS. Ce document demandait aux gouvernements de se préoccuper de la question. Deux États seulement l'avaient déjà fait, le Canada et les États-Unis. Nous tirions en quelque sorte la sonnette d'alarme, indiquant qu'une pandémie était un jour possible et qu'en ce cas, il était sans doute préférable que les États aient défini à l'avance une politique. Aux industriels, le document demandait d'être prêts, en cas de nouveau virus, à élaborer un vaccin aussi vite que possible. Enfin, il invitait l'OMS à encourager la mise au point de ces plans. Je vous remettrai ce document.

L'année suivante, en 1994, a été créé en France un groupe de travail pour l'élaboration de stratégies de prévention et de contrôle des épidémies de grippe. Ce groupe est ensuite devenu la « cellule de crise » contre la grippe. En juin 1995 il a publié un premier rapport, élaboré en collaboration avec l'ensemble des ministères. Tous sont en effet impliqués : une épidémie de grippe concernera aussi bien les transports que l'armée, les hôpitaux, les écoles, ou encore le commerce et la distribution. Ce document a été le premier d'une série d'autres qui ont abouti au dernier plan « *pandémie grippale* ».

Si, ayant pris ma retraite en juin 1995, ma collaboration officielle avec les services de l'État s'est arrêtée, j'ai cependant continué à être consulté par ceux avec lesquels j'avais collaboré. Lorsque la situation a commencé à devenir plus sérieuse, avec l'apparition du virus de la grippe aviaire, le H5N1, puis du virus dit de la grippe A, c'est-à-dire le virus H1N1v — v signifiant variant car en 1918 et en 1977, le virus de la grippe était déjà le virus H1N1 —, j'ai été consulté de façon officieuse par le ministère de la santé, aussi bien à l'époque de M. Xavier Bertrand, qu'à celle de Mme Roselyne Bachelot-Narquin. Le ministère s'est en effet mis à organiser des réunions officieuses d'experts, sortes de réunions de réflexion, de *brainstorming*, où chacun donnait librement son avis, et donc bien différenciées des réunions officielles ou des cellules de crise. Je n'ai pas participé aux réunions officielles.

Quelles ont été les positions des experts ?

Le 27 avril 2009, l'alerte est déclenchée après que le virus eut frappé un enfant au Mexique. Dix-sept jours plus tard, 14 cas étaient répertoriés en France. Jamais une telle vitesse de propagation d'une pandémie n'avait été observée. En quatorze jours, le virus était passé du Mexique aux États-Unis, au Canada, en Espagne, en Grande-Bretagne et même en France,

pays pourtant moins directement relié au Mexique. Le Mexique comptait alors déjà 60 morts – à ce jour, il y en a eu 1 100.

Extrêmement contagieux, considéré très vite par les centres de référence comme assez largement nouveau, ce virus créait l'une des situations les plus graves que les experts avaient pu envisager.

Dès le début, en dépit de la mise en place d'une politique destinée à limiter l'expansion de la maladie –les mesures d'isolement des premiers malades étaient parfaitement justifiées –, l'épidémie s'est très largement répandue.

Elle présentait deux caractéristiques : elle était extrêmement contagieuse, mais aussi – cette constatation a aussi été faite dès le début – pas aussi mortelle qu'il n'avait été craint.

Les experts ont alors été consultés. Il faut noter qu'il ne forment pas une population homogène : certains sont spécialistes d'une question de longue date ; d'autres ne s'y intéressent qu'une fois qu'elle est sous le feu de l'actualité. Les avis des experts peuvent aussi être divergents.

Dès le 11 mai, quinzième jour de l'épidémie, un expert a déclaré dans une conversation qu'elle pourrait causer peut-être 30 000 morts en France. Ces propos ayant été immédiatement relayés par la presse, une inquiétude s'est développée.

Dans les réunions auxquelles j'ai participé, mon avis sur le développement de l'épidémie à l'avenir m'a été demandé. Je l'ai donné, tout en indiquant mes réserves sur la fiabilité des prévisions possibles. Puis l'Institut de veille sanitaire m'a fait savoir qu'il allait lancer une nouvelle présentation, sur internet, du Bulletin épidémiologique hebdomadaire et qu'il souhaitait que je rédige le premier éditorial de ce BEH web – c'était le nom choisi – sur la question. Cet éditorial a été publié le 29 juin et il reprenait des considérations écrites au début du mois de juin.

Ce texte, intitulé « *Que nous apprennent les pandémies du passé ?* », qui correspond précisément à mon domaine de compétences – j'ai plus de compétences sur le passé que sur le futur de la virologie –, retrace ce que pensaient la majorité des experts avec qui j'ai travaillé, ou que j'apprécie. Plusieurs de ceux que vous avez entendus, ou que vous entendrez – François Bricaire, Jean-Claude Manuguerra, Jean-Marie Cohen... –, sont en effet des gens avec qui j'ai travaillé, et même, dans certains cas, que j'ai formés.

Dans ce texte, j'exposais, sur la base de considérations élaborées vingt jours après le début de la pandémie, que trois possibilités étaient ouvertes.

La première était celle d'un arrêt de la pandémie : « *ça fait pschitt* ».

La deuxième était celle d'une épidémie du même type que la grippe saisonnière, accompagnée sans doute d'une récurrence au cours des années suivantes.

Enfin, la troisième était celle d'un scénario catastrophe, une situation du même type que celle de 1918 ; en effet – cela a été confirmé par la suite – le virus était le même, ou en tous cas lui ressemblait beaucoup. Face à lui, il y a très peu d'immunité ; seules quelques personnes âgées sont immunisées – à l'époque, ce point même n'était pas sûr. La situation pouvait donc s'envenimer.

Suite à mon intervention au cours de cette réunion, l'une des personnalités qui m'interrogeaient m'a demandé quel pourcentage comparatif de réalisation je donnais à chacune des trois hypothèses. J'ai répondu que je ne pouvais pas pondérer les probabilités de réalisation de chacune des hypothèses les unes par rapport aux autres. À cette époque, les experts n'étaient pas tous absolument sûrs de la réalisation d'un scénario apocalyptique.

Dans ma conclusion, je tirais l'enseignement de l'historique des différentes pandémies. Il faut savoir que quelques-unes, dont celle de 1947 – dont nous avons isolé le virus, lui aussi un variant H1N1 –, ne sont pas homologuées : pendant le XX^{ème} siècle, cinq épidémies ont eu lieu et non trois.

Voici cette conclusion :

« 1 – Toutes les pandémies ne sont pas des catastrophes. Certaines avortent et il est très probable que d'autres à l'avenir auront un impact limité.

« 2 – Certains virus sont capables, après avoir couvé pendant quelques temps, de développer grâce à des mutations spontanées et aléatoires... [ou des réassortiments]...trois caractéristiques qui les rendent dangereux : une forte transmissibilité chez l'homme, ... [c'est le cas du virus qui nous concerne]...un pouvoir pathogène exacerbé ... [tel n'est pas le cas]...et le fait d'acquérir une résistance aux antiviraux ». Cette caractéristique est un danger supplémentaire puisque dans ce cas, nos armes deviendraient inopérantes, mais ce n'est pas le cas pour ce virus.

« 3 – L'acquisition et les évolutions de ces caractéristiques sont pour l'instant impossibles à prévoir.

« 4 – L'évolution est souvent diphasique, la deuxième vague étant la plus grave. Après la pandémie, ces virus rentrent dans le rang et deviennent des virus saisonniers, parfois cohabitant avec d'autres.

« 5 – la situation en 2009 a évolué. D'un côté, on dispose d'armes nouvelles : capacité de détection, réseaux de surveillance, vaccins, antiviraux, antibiotiques. Mais de l'autre, les liaisons internationales beaucoup plus rapides et le développement de l'urbanisation accélèrent la transmission. »

Je vous fournirai ce document.

En conclusion de cet exposé introductif, je voudrais vous faire part de mon inquiétude, pour plusieurs raisons. La première est que le virus est le même qu'en 1918.

Ensuite, sa contagiosité extrême représente un danger réel : elle rend sa vitesse de diffusion extrêmement rapide.

Le virus s'est aussi manifesté au cours d'une saison inhabituelle : le 27 avril, lorsqu'il est apparu au Mexique, la température était de 30 degrés. Jamais une épidémie, même moindre, n'était survenue par de telles températures. À vrai dire, jamais nous n'avions constaté d'épidémie de grippe en pays tropical. Dans ces régions, la maladie est endémique : le virus ne se conserve pas bien dans l'air et se transmet mal. Celui-là s'est transmis même lorsqu'il faisait très chaud, ce qui est bizarre.

Un autre motif d'inquiétude est que ce virus cause des morts dans des types de populations peu habituelles. On trouve des formes graves de la maladie, et même des décès, chez les enfants, les femmes enceintes et les adultes jeunes. La moitié ou le tiers des cas se produit chez des personnes qui, traditionnellement, étaient considérées comme ne présentant aucun facteur de risque préalable.

En revanche, certains éléments sont rassurants. La létalité est faible. La maladie des personnes touchées est le plus souvent extrêmement bénigne – en revanche, nous ne savons pas jusqu'à quand : des variations sont possibles, surtout avec la deuxième vague. Ensuite, le virus reste encore sensible aux antiviraux ; cela nous donne des armes pour les formes les plus graves.

Pour conclure, je dirai que, jusqu'à aujourd'hui – en avril 2010 –, nous avons eu trois chances.

La première est que ce virus, très contagieux, ne soit pas plus agressif – nous ne savons pas pourquoi. Sous les réserves que nous avons faites, il n'est pas très pathogène. C'est une grande chance : compte tenu du nombre de cas, il aurait pu faire en France non pas 300 morts mais 30 000, comme prévu par un de mes collègues.

La deuxième chance est que le vaccin reste, malgré toutes les bêtises qui ont pu être dites à son sujet, la meilleure arme pour la suite. On peut conclure de son administration à près de six millions de personnes – jusqu'à 300 millions de doses ont sans doute été administrées dans le monde – qu'il a été dans l'ensemble bien supporté. Sans cette chance, si les prévisions catastrophiques qui avaient été faites s'étaient réalisées, la situation aurait été épouvantable.

La troisième et dernière chance est que le nouveau virus a étouffé les anciens. Cet élément était également nouveau. D'habitude, les autres virus, le H3N2, le B, sont aussi facteurs d'épidémies. Or, l'épidémie de grippe n'a été quasiment due qu'au H1N1v. Les autres virus n'ont pas causé de dégâts.

Le bilan global de cette pandémie aura donc été presque équivalent à celui d'une épidémie normale.

La seule réserve finale est que la modification de la marche de l'épidémie et ces trois chances n'ont pas pour cause les actions entreprises.

M. le président Jean-Christophe Lagarde. Merci, monsieur le professeur pour cet exposé.

Selon vous, le vaccin contre le virus H1N1v a-t-il été réalisé dans des conditions de sécurité similaires aux vaccins contre la grippe saisonnière ? Comment expliquez-vous qu'il ait été à ce point contesté et mis en doute par les milieux médicaux eux-mêmes ? Nous avons constaté dans nos auditions que si les médecins se sont largement vaccinés, tel n'a manifestement pas été le cas des autres professions médicales. Enfin, pourquoi les pays sans stratégie vaccinale n'ont-ils pas connu de pandémie ?

M. Claude Hannoun. Contre la grippe saisonnière, la formule de vaccin qui a été élaborée donne satisfaction. Malheureusement, chaque année, il faut changer une ou plusieurs des trois souches. De ce fait, après la fin de chaque saison de grippe, le vaccin est périmé. Il faut alors en élaborer un autre avec des souches différentes.

Il y a vingt ans, un problème réglementaire s'est posé. Remplacer, par exemple, le H3N2 *Victoria* par le H3N2 *Port Chalmers* correspond-il à la création d'un nouveau vaccin ? Si on considère que le remplacement constitue une création, c'est l'intégralité d'une nouvelle procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) qui doit être conduite. En revanche, si le remplacement de la souche est considéré comme une modification mineure – la virulence de la souche n'a aucune importance, puisque la souche est un vaccin inactivé –, il a été décidé tant à l'échelon international qu'en France que ce changement ne donnerait lieu qu'à une révision d'AMM, et non à une nouvelle AMM, cette révision ne nécessitant qu'un essai clinique rapide. En l'occurrence, le délai, très bref – il court de février, quand sont décidées les compositions de vaccins, à septembre, où ils sont mis sur le marché –, n'est pas suffisant pour conduire une procédure d'AMM ; en revanche, il permet de vérifier l'efficacité et l'innocuité du vaccin sur cinquante sujets. Une fois celles-ci constatées, l'autorisation de modification d'AMM est donnée.

H1N1v est un virus comme un autre. Un autre virus H1N1, le H1N1 « *normal* », est du reste déjà présent dans le vaccin. Quelques contrôles supplémentaires ont néanmoins été ajoutés. Cependant, il est légitime de considérer que la situation est la même que la situation habituelle, et que l'introduction d'une souche différente sur les bases de la technologie industrielle et de la composition générale du vaccin est possible.

Néanmoins, comme la souche a été confiée aux producteurs en juin au lieu de février, qu'il fallait que le vaccin soit produit le plus vite possible, l'industrie – qui était de plus en pleine phase de production du vaccin saisonnier – a été mise dans une situation difficile. Elle a donc légèrement diminué sa production de vaccin pour la grippe saisonnière et transféré les moyens ainsi libérés sur le vaccin contre le virus H1N1v. Elle a ensuite produit le vaccin nouveau avec les procédés et les moyens habituels.

Il s'agissait cependant d'une primo-vaccination. Or, même dans le cas du vaccin contre la grippe saisonnière, la primo-vaccination demande deux injections : les enfants vaccinés pour la première fois reçoivent deux doses de vaccin et non une. Lorsqu'ils ont grandi, et qu'ils ont eu des contacts avec le virus, les vaccinations ultérieures – qui, de plus, sont pour partie des revaccinations – sont effectuées en une seule fois. L'hypothèse formulée a donc été celle d'une vaccination en deux doses.

Le vaccin contre la grippe présente aussi l'inconvénient considérable d'une efficacité bien loin d'être absolue. Elle est au mieux de 80 % chez les adultes, et parfois seulement de 70 %, voire moins, chez les personnes âgées. Par comparaison, l'efficacité des vaccins contre la rougeole, la poliomyélite ou la fièvre jaune est de 99,9 %. La raison de cette moindre efficacité n'est pas connue. Le vaccin reste néanmoins très efficace contre les formes graves de la maladie et pour lutter contre la mortalité.

Pour renforcer son efficacité – et comme pour d'autres vaccins –, des adjuvants de l'immunité ont été introduits. Ceux qui ont été utilisés, notamment le squalène, le sont déjà dans d'autres vaccins et ont déjà été administrés à des millions de personnes. La proposition de les utiliser pour le vaccin antigrippal n'a suscité aucune réaction au sein des milieux scientifiques. L'un des plus grands immunologistes de France, le professeur Jean-François Bach, expose aujourd'hui même dans un rapport à l'Académie des sciences – dont j'ai entendu un extrait hier – qu'il n'existe aucune raison de mettre en doute l'efficacité ou l'innocuité des adjuvants utilisés.

C'est donc un mauvais procès qui a été fait au vaccin. Il repose sur des rumeurs assez anciennes : en 1976 déjà, lors de l'épidémie de grippe porcine aux États-Unis, on avait évoqué l'existence de complications – sous la forme de syndromes de Guillain-Barré – dues au vaccin ; toutefois, cette rumeur a été entièrement démentie par la suite. Nous n'avons aucune raison de penser que la vaccination de 40 millions d'Américains a entraîné une augmentation du nombre de cas du syndrome en question ; un certain nombre de ces 40 millions d'Américains l'auraient de toute façon contracté, cette maladie n'étant absolument pas rarissime. Qui plus est, le vaccin contre la grippe porcine de 1976 ne comportait pas d'adjuvant : j'ai moi-même participé à son élaboration aux États-Unis et j'ai été l'un des cobayes de son expérimentation. Bref, on peut parler de manipulation et de déformation.

M. le président Jean-Christophe Lagarde. L'innocuité d'adjuvants éprouvés peut-elle être modifiée lorsque la souche a été changée ?

M. Claude Hannoun. C'est parce que l'hypothèse ne peut être absolument éliminée *a priori* que des essais ont été conduits. Cela dit, elle n'a pas de fondement rationnel.

Ce sont les industriels qui ont réalisé les essais, et non la recherche publique – elle le pourrait techniquement, mais des crédits gigantesques seraient nécessaires. Ils effectuent des expérimentations des mélanges d'adjuvants, sur l'animal d'abord puis, après autorisation, sur l'homme.

Pour autant, il est fondamental pour les chercheurs qui n'appartiennent pas au monde de l'industrie de connaître ces expérimentations. Une fois celles-ci achevées, les industriels les soumettent à l'un de ces comités consultatifs, de ces *advisory boards*, constitués d'experts internationaux indépendants que j'évoquais au début de la présente audition. Ces experts donnent ensuite leur avis. Cette procédure permet de connaître les travaux des industriels, l'évolution de leurs recherches, et d'effectuer des comparaisons – sans, bien sûr, communiquer à l'un les éléments fournis par l'autre, le processus relationnel comportant une clause de confidentialité. Les contacts entre les industriels et les scientifiques ne méritent pas qu'on jette l'opprobre sur ces derniers : ils en ont besoin pour connaître les travaux des industriels et ils n'entachent en rien leur indépendance. Par ailleurs, les chercheurs se contrôlent les uns les autres.

J'ai personnellement été assez déçu par l'attitude du corps médical. Dès le début de la pandémie, il a émis des réserves : un sondage indiquait que 30 % des médecins seulement se feraient vacciner. Les médecins disent aujourd'hui que c'est vers eux que le citoyen va se retourner lorsque la vaccination va lui être proposée ; mais si le médecin lui dit que lui-même ne se fait pas vacciner, l'effet est catastrophique ! Pour moi, l'attitude du corps médical est l'une des raisons importantes de la si mauvaise réception de la vaccination par le public, et je le regrette. Certains propos que j'ai entendus de la part de médecins sont pour moi inacceptables : ils signifient que les médecins se retirent de la dimension scientifique de la vaccination, qu'ils se positionnent sur un autre registre. Un médecin devrait être formé à la prévention, et être dans ce domaine beaucoup mieux informé sur les vaccins et leur utilisation qu'il ne le semble aujourd'hui.

M. Jean-Pierre Door, rapporteur. Merci, monsieur le professeur, pour ce témoignage passionnant.

Hier, l'un de vos élèves, le docteur René Snacken, du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, basé à Stockholm, m'a tenu les mêmes propos que vous : connaissance et incertitude.

Parmi les connaissances figurent le génotype du virus, la sévérité de son action sur certaines catégories de personnes qui n'avaient jamais été touchées de cette façon, et la dominance de ce virus sur le virus saisonnier qu'il a effacé.

Les incertitudes portent sur les conséquences de l'apparition du virus : absence de pandémie – « *ça fait pschitt* » –, pandémie aux conséquences limitées ou pandémie dramatique.

Le docteur Snacken nous a aussi confirmé que la position du centre était de mettre en application le règlement sanitaire international (RSI), rédigé il y a deux ou trois ans, après l'épisode du virus H5N1. Or, la mise en application du règlement sanitaire international a pour conséquence une stratégie de vaccination de l'ensemble de la population. La Suède a donc acheté 18 millions de doses, avec l'objectif de vacciner les 9 millions de Suédois.

Par ailleurs, pour la vaccination, un ordre de priorité des publics a été établi. Était-il logique ?

M. Claude Hannoun. Tout à fait.

M. Jean-Pierre Door, rapporteur. Était-il nécessaire de mettre à la disposition du public, des professions de santé, le Tamiflu ?

Ensuite, comment jugez-vous la décision d'appliquer le RSI ? La réaction n'a-t-elle pas été trop rigide, alors que la virulence du virus n'était pas encore vraiment connue ?

Enfin, *quid* du futur vaccin ? Le docteur Snacken nous a dit qu'un vaccin trivalent serait proposé.

M. Claude Hannoun. Il est en fabrication. Il sera mis en distribution en septembre.

M. Jean-Pierre Door, rapporteur. Ce vaccin associe les virus H1N1, H3N2 et B. Quelle est la probabilité qu'il évite l'an prochain le retour d'une épidémie de grippe due au H1N1v ?

M. Guy Lefrand. Monsieur le professeur, selon vous, les experts de l'OMS ont considéré que le risque de pandémie était constitué, doit le troisième scénario que vous avez évoqué. Dès lors, estimez-vous que la stratégie développée pour la vaccination, le lancement du plan « *pandémie grippale* », était la bonne ? Aurait-il fallu au contraire prendre plus de recul avant de réagir ?

M. Jean-Paul Bacquet. Selon quels critères le choix du troisième scénario a-t-il été fondé ? L'inscription du principe de précaution dans la Constitution a-t-il pesé sur le choix des experts ?

Pouvons-nous disposer aujourd'hui d'hypothèses plus précises quant à la certitude d'une future pandémie, un peu comme pour la crue centennale de la Seine à Paris ?

Enfin, monsieur le professeur, je ne partage pas votre opinion selon laquelle, en refusant la vaccination, les médecins se sont retirés scientifiquement de l'opération. Pour moi, c'est parce qu'ils se sont senti exclus de cette décision politique et médicale de santé publique, qu'ils ont considéré qu'elle ne les concernait pas. Voilà quelques années, une opération de vaccination de masse contre la méningite a été organisée dans une partie du département du Puy-de-dôme, laquelle a été confiée aux médecins militaires et à ceux de la sécurité sociale. Eh bien, la réaction des médecins libéraux a été identique : ils n'ont pas compris leur exclusion. Cette exclusion avait d'ailleurs pour conséquence que, dans le cas de deux enfants de la même famille fréquentant des écoles différentes, l'un pouvait être vacciné et l'autre non!

L'exclusion des médecins de l'organisation de la vaccination contre le virus H1N1v ne pouvait pas en faire des vecteurs de communication favorables. Ils n'ont même pas eu à se poser la question de la validité scientifique de la vaccination.

M. Michel Lejeune. Quelles précisions pouvez-vous nous apporter sur le caractère diphasique de la pandémie ? Un deuxième pic va-t-il se produire ?

M. le président Jean-Christophe Lagarde. Pensez-vous, monsieur Hannoun, que la vaccination de 6 millions de personnes peut empêcher ce pic ?

M. Jean Mallot. Dès lors que le vaccin n'était pas considéré comme nouveau, nous avez-vous dit, une nouvelle AMM ne s'imposait pas ; des essais cliniques en quelque sorte minimaux, effectués par les industriels en vue d'une modification d'AMM suffisaient. Néanmoins, avez-vous ajouté, des experts indépendants étaient consultés sur ces essais.

Avez-vous la conviction d'avoir connaissance de tous les essais réalisés par les laboratoires ? Les experts ne peuvent donner leur avis que sur ce dont ils sont saisis.

M. Claude Hannoun. Nous n'avons en effet connaissance que des essais qui nous sont présentés.

M. Jean Mallot. Qu'un grand nombre de médecins aient décidé de ne pas se faire vacciner et l'aient fait savoir a eu, à votre avis, des conséquences catastrophique sur l'état d'esprit de la population. Cependant, votre relation de l'évolution de la pandémie dans les pays sans stratégie vaccinale conduit à la tentation de conclure que celle-ci était assez indépendante des politiques nationales de vaccination. Faudrait-il en conclure que la vaccination ne changerait rien ?

M. Claude Hannoun. En fait, c'est le plan pandémique qui a été appliqué. Or, si les plans pandémiques sont proposés par l'OMS, et calés sur les phases qu'elle définit, l'OMS ne décide pas pour les États. Chaque gouvernement prend sa décision. Ainsi, alors que l'OMS avait déclaré la phase 6, la France en est restée à la phase 5B.

Cependant, à mon sens, une erreur de communication a été commise. Le plan n'a pas été assez expliqué. Il aurait été possible d'indiquer très simplement que, loin de constituer un cadre figé, le plan était évolutif. De plus, il a été inspiré de celui élaboré pour le virus H5N1 et modifié au fur et à mesure. Or, alors que les changements étaient chaque fois la preuve d'une gestion, certes à vue – comment faire autrement ? – mais solide du dispositif, chaque modification a été accompagnée de critiques de l'opinion sur l'irrésolution des responsables.

Tous les vaccins antigrippaux saisonniers sont déjà trivalents : trois virus y sont mêlés. La modification opérée sur le prochain vaccin est le remplacement du H1N1 ancien, qui n'est plus très actif depuis quelques années, par le H1N1v. Le vaccin conservera le même nom : H1N1 sera simplement suivi d'un « v ».

Même si, en matière de prévision, des réserves s'imposent toujours, on peut être assuré que le virus H1N1v sera de nouveau actif l'hiver prochain – je réponds ainsi à la question sur la deuxième vague.

Le nombre de 5,8 millions de personnes vaccinées n'est évidemment pas suffisant pour contenir une vague épidémique nouvelle. Cependant, 10 millions de personnes ont été infectées, directement ou indirectement ; or, en les ajoutant aux personnes vaccinées, c'est plus de 15 millions de personnes, près de 25 % de la population française, qui ont été en contact avec le virus. L'hiver prochain, le virus H1N1v ne trouvera donc pas devant lui 100 % de personnes sensibles, ou presque. Et si l'on met à part les personnes âgées, soit encore 20 % de la population, plus d'un quart de la population sensible aura déjà été en contact avec le virus. L'épidémie pourra donc être moins grave.

M. le rapporteur. Ne craignez-vous pas que, eu égard à l'expérience de la population cette année, la prochaine campagne de vaccination soit un « flop »?

M. Claude Hannoun. Si, bien sûr. Le danger est réel.

Comme chaque année, la campagne de vaccination contre la grippe va reprendre en septembre. La CNAM va de nouveau adresser des bons aux personnes à risques.

M. le rapporteur. Cette campagne est un succès depuis longtemps.

M. Claude Hannoun. Certes. Mais les personnes à risque ne sont pas les mêmes que celles à qui la CNAM adresse habituellement ses bons de vaccination contre la grippe saisonnière. Celles-ci sont les personnes atteintes de maladies chroniques – qui restent à risque – et celles de plus de soixante-cinq ans. Or, les personnes de plus de soixante-cinq ans sont les moins exposées ! Que décidera la CNAM ? Je ne le sais pas.

M. le président Jean-Christophe Lagarde. Puisque le vaccin protège aussi de la grippe saisonnière, vous suggérez donc, monsieur le professeur, que soient vaccinés à la fois les destinataires habituels des bons de vaccination mais aussi les personnes identifiées comme à risque au regard du nouveau virus ?

M. Claude Hannoun. La campagne de vaccination doit être maintenue.

M. le président Jean-Christophe Lagarde. En excluant les jeunes ou les asthmatiques ?

M. Claude Hannoun. Si l'on veut ne pas le faire, il faut passer à la vaccination universelle, comme les Canadiens ont commencé à le faire au Québec.

Il y a là une difficulté, mais je ne peux pas vous présenter de solution. La CNAM va sans doute y réfléchir, mais je ne suis pas au courant de l'état de ses réflexions.

En France, nous n'avons pas choisi le scénario catastrophe de préférence aux deux autres. Nous avons appliqué les mesures prévues en fonction des scénarios.

Pourquoi le choix – essentiel – a-t-il été fait d'acheter 94 millions de doses de vaccins et de constituer un stock de Tamiflu ? Le calcul est simple : pour arrêter une épidémie grave, telle que celle que nous craignons, au moins 70 % d'une population – et non pas 30 %, comme je l'ai entendu – doivent être immunisés ; dans ce cas, la proportion de personnes sensibles est insuffisante pour entretenir le feu. Une proportion de 70 % de 60 millions de personnes nécessitant chacune deux doses de vaccin représente 94 millions de doses. Cela dit, ce raisonnement est celui des experts, et je ne peux pas vous dire si, pour arriver à ce même total, les décideurs ont suivi le même raisonnement.

M. le président Jean-Christophe Lagarde. Dans les réunions de *brainstorming* auxquelles vous avez participé, le principe de la vaccination a-t-il été très discuté ou a-t-il constitué un élément très consensuel ?

M. Claude Hannoun. C'était un élément consensuel : avant les antiviraux – qui sont récents –, il n'existait pas d'arme curative contre la grippe : l'unique arme était préventive. La vaccination est la seule façon de se débarrasser de la grippe.

Avec la vaccination, l'excédent de mortalité, qui était de 5 000 à 10 000 personnes par an, est tombé à 2 000 ou 3 000. C'est ainsi que, avec le début des campagnes de vaccination, dans les années 1984-1985, la mortalité par grippe, qui touchait principalement les personnes âgées, s'est effondrée : le nombre de décès dus directement à la grippe – et c'est à ce nombre qu'il faut comparer les 300 morts d'aujourd'hui –, qui était alors compris entre 1 000 et 2 000, est tombé à quelques unités, entre 10 et 30. La comparaison entre les 300 morts confirmées de la grippe A(H1N1)v et l'excédent de mortalité de 3 000 dû à la grippe saisonnière n'est donc pas pertinente.

J'ai décrit mes cinquante ans de carrière, mon histoire personnelle et l'histoire de la grippe à travers une vie de chercheur, dans un ouvrage intitulé *La grippe, ennemi intime ; itinéraire d'un virologue*, qui a été publié en septembre dernier – pendant la pandémie, ce qui n'était sans doute pas le meilleur moment.

La question de l'exclusion des médecins est essentielle. Votre analyse, monsieur Bacquet, est juste pour le moment où le plan a été lancé. Il reste que, avant même cet épisode, les médecins n'étaient déjà pas très favorables au vaccin.

Les recommandations générales pour vacciner le corps médical et les personnels soignants contre la grippe saisonnière étaient jusqu'à récemment très mal appliquées par les médecins ; 20 % d'entre eux tout au plus se faisaient vacciner, alors que chaque hiver, ils rencontrent des gens susceptibles de les contaminer et qu'ils sont eux-mêmes susceptibles de contaminer des patients qui n'ont pas la grippe. Ce très faible taux de vaccination est sans doute lié à des raisons personnelles : considérant qu'ils n'ont jamais attrapé la grippe, ils ne se vaccinent pas.

M. Jean-Paul Bacquet. Ne pas se faire vacciner ne signifie pas forcément s'opposer à la vaccination ! Les médecins vaccinent, et très largement : le taux de vaccination en France est le meilleur d'Europe. Dans le cas particulier de la grippe H1N1, non seulement ils ne se sont pas fait vacciner, mais, de plus, ils ont travaillé contre la vaccination. Qu'ils n'aient pas été acteurs, c'est une chose, mais ils n'ont même pas été consultés pour être des vecteurs de communication ! Les cellules mises en place dans chaque préfecture pour organiser et suivre la vaccination ne comportaient pas de médecins. Dans mon département, où je siégeais en tant

qu'élus, c'est moi qui ai dû demander que les organisations professionnelles soient représentées – il n'y avait même pas de médecins !

M. Claude Hannoun. J'ai également remarqué que c'était le cas dans un comité national.

M. le président Jean-Christophe Lagarde. Monsieur le professeur, merci d'avoir participé à cette audition.

La séance est levée à dix heures quinze.