

et mucoviscidose, cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves, néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs, drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose, diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant, déficits immunitaires cellulaires, personnes infectées par le VIH ;

- aux personnes séjournant dans un établissement ou service de soin de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement ;
- aux enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique ;
- à l'entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque ;
- aux professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère.

### Amélioration de la couverture vaccinale

Les objectifs de 75% de couverture vaccinale contre la grippe saisonnière dans la loi de santé publique n'ont pas été atteints [6]. Or, une peur ou une contre-indication des injections pourraient être en faveur de l'utilisation de la voie intradermique. Mais d'une part, une revue de la littérature sur les déterminants de la vaccination contre la grippe chez le sujet âgé de 65 ans et plus, montre que la peur des injections n'est mentionnée que entre 1 et 5% des personnes interrogées [7;8] et, d'autre part, les données de la littérature ne montrent pas d'augmentation significative du risque d'hématome en cas d'administration

du vaccin par voie intramusculaire [9 ;10 ;11], y compris aux personnes atteintes de la crase sanguine ou traitées par anticoagulants. En conclusion, la voie intradermique n'apporte pas de bénéfice particulier.

### Recommandations

**Le Haut Conseil de la santé publique propose que le vaccin contre la grippe par voie intradermique Intanza® 15 µg, puisse être utilisé pour les personnes âgées de 65 ans et plus et pour les personnes atteintes de certaines pathologies chroniques, âgées de 60 ans et plus, conformément aux recommandations du calendrier vaccinal.**

**Dans l'état actuel des données, le Haut Conseil de la santé publique n'en propose pas l'utilisation préférentielle et souhaite que des études d'immunogénicité soient mises en place dans les populations à risque dont la réponse immunitaire à la vaccination est altérée.**

*Le CTV s'est réuni le 20 mai 2010 : 12 sur 20 membres qualifiés votant étaient présents, pas de conflit d'intérêt, le texte a été approuvé à l'unanimité soit 12 votes « pour ».*

*À la CsMT du 28 mai 2010 : 12 sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, pas de conflit d'intérêt, le texte a été approuvé à l'unanimité soit 12 votes « pour ».*

#### Références

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000957/WC500033852.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000957/WC500033852.pdf)

[1] Laurent P, Bonnet S, Alchas P. Evaluation of the clinical performance of a new ID vaccine administration technique and associated delivery system. *Vaccine*. 2007;25:8833-42.

[2] Holland D, Booy R, De Looze F, Eizenberg P, McDonald J, Karrasch J, et al. Intradermal influenza vaccine adminis-

tered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis*. 2008;198(5):650-8.

[3] Arnou R, Icardi G, De Decker M, Ambrozaitis A, Kazek MP, Weber F, et al. Intradermal influenza vaccine for older adults: a randomized controlled multicenter phase III study. *Vaccine*. 2009;27(52):7304-12.

[4] Calvo G. Opinion of the Committee for medicinal products for human use on a type II variation to the terms of the marketing authorisation for INTANZA. European Medicines Agency. London (UK); 2010 Feb. Report No.: EMA/CHMP/87091/2010.

[5] Reygrobellet C, Viala-Danten M, Meunier J, Werber F, Nguyen VH. Perception and acceptance of intradermal influenza vaccination: patient reported outcomes from phase 3 clinical trial. *Hum Vaccin*. 2010, Apr 26, 6(4).

[6] Tuppin P, Samson S, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Taux de couverture vaccinale contre la grippe en France en 2007-2008: apport des données de remboursement du régime général. *Med Mal Infect*. 2009;39:780-8.

[7] Lina B, Holm MV, Szucs TD. [Evolution of influenza vaccination coverage in France from 2001 to 2006]. *Med Mal Infect*. 2008 Mar;38(3):125-32. Epub 2008 Jan 10.

[8] Canova L, Birchmeier M, D'Acromont V, Abetel G, Favrat B, Landry P, et al. Prevalence rate and reasons for refusals of influenza vaccine in elderly. *Swiss Med Wkly*. 2003 Nov 22;133(43-44):598-602.

[9] Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Mateo J, Sureda A, Fontcuberta J. Influenza immunization is a safe procedure in patients undergoing long-term anticoagulation. *Arch Intern Med*. 1996;156(14):1589, 1592.

[10] Raj G, Kumar R, McKinney WP. Safety of intramuscular influenza immunization among patients receiving long-term warfarin anticoagulation therapy. *Arch Intern Med*. 1995;155(14):1529-31.

[11] Casajuana J, Iglesias B, Fàbregas M, Fina F, Vallès JA, Aragonès R, et al. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. *BMC Blood Disord*. 2008 May 29;8:1.

**Cet avis doit être diffusé dans sa totalité, sans ajout ni modification**

## Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations.  
Séance du 28 mai 2010

En décembre 2006, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) a recommandé, au regard de l'épidémiologie et de la prise en charge des diarrhées de l'enfant en France<sup>8</sup> :

- dans un premier temps, de différer la recommandation de la vaccination anti-rotavirus pour les nourrissons de moins de 6 mois au profit de la mise en œuvre des actions nécessaires à une prise en charge optimale des gastro-entérites aiguës ;
- dans un second temps, de réévaluer son avis après le délai nécessaire à :
  - l'évaluation des actions mises en œuvre,
  - l'obtention de données sur les effets indésirables éventuels d'une vaccination de masse,
  - la surveillance de l'épidémiologie des souches circulantes de rotavirus et de leur évolution annuelle.

### Poids de l'infection à rotavirus en France : rappel

Les diarrhées virales constituent en France une pathologie infectieuse fréquente, notamment chez les nourrissons et les jeunes enfants. Elles arrivent au 2<sup>e</sup> rang des causes de morbidité des enfants de 0 à 5 ans et elles sont à l'origine de nombreux recours au système de soins.

Les gastro-entérites aiguës (GEA) à rotavirus sont la principale cause des diarrhées virales chez les nourrissons et les jeunes enfants. Elles entraînent des signes de gravité plus souvent que les autres virus et nécessitent plus fréquemment une hospitalisation (estimées en France à 18 000 par an). Cependant, leur taux de mortalité est faible en France, le nombre de décès du à des infections à rotavirus est estimé à 13-14 cas par an chez les enfants de moins de 3 ans.

Ces GEA à rotavirus surviennent plus souvent chez les nourrissons âgés de 6 mois à 12 mois, avec un pic saisonnier hivernal (décembre-janvier).

Le rotavirus est aussi la principale cause d'infections nosocomiales en pédiatrie, surtout pendant l'épidémie hivernale. Deux tranches d'âge sont principalement concernées : les nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie et en réanimation et les nourrissons hospitalisés en pédiatrie. Ces infections représentent de 160 à 630 cas/100 000 enfants âgés de moins de 5 ans hospitalisés.

### Mise en œuvre des préconisations du CSHPF, notamment pour l'amélioration de la prise en charge des gastro-entérites

Depuis les recommandations émises par le CSHPF en décembre 2006, des mesures d'information sur l'utilisation des solutés de réhydratation orale (SRO) ont été réalisées par l'Inpes ainsi que par des firmes pharmaceutiques. À partir du CNR des virus entériques (dépendant du CHU de Dijon), un réseau de treize

<sup>8</sup> Avis du CSHPF, section des maladies transmissibles, 22 septembre et 5 décembre 2006 : [http://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a\\_mt\\_220906\\_rotavirus.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_220906_rotavirus.pdf)

laboratoires hospitaliers a mis en place depuis 2006 une étude multicentrique de surveillance des souches de rotavirus. Une étude de surveillance des invaginations intestinales aiguës est en cours dans le grand Est de la France (Epistudy), incluant 86 centres hospitaliers (résultats prévus fin de l'année 2011).

En revanche, les autres actions préconisées par le CSHPF n'ont pas été réalisées et il n'y a pas eu d'évaluation formelle des actions menées pour améliorer la prise en charge des diarrhées aiguës et la réhydratation orale des nourrissons.

Des études ponctuelles, réalisées dans différentes régions de France, montrent une amélioration des pratiques des médecins concernant la prescription des SRO chez les nourrissons présentant des diarrhées, mais qui reste insuffisante. Les analyses effectuées à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de la Cnam-TS montrent, au niveau national, une augmentation du volume de remboursement des SRO chez l'enfant âgé de moins de 5 ans entre 2005 et 2009. Cependant, pour les années 2006 à 2009, cette augmentation disparaît lorsque les remboursements des SRO sont rapportés au nombre de cas de diarrhées dans cette tranche d'âge sur chaque année en consultations par un médecin généraliste (Source : Réseau Sentinelles).

## **Épidémiologie des souches circulantes de rotavirus**

En France, les souches de rotavirus G1P[8] et G9P[8] prédominent (réseau de surveillance des rotavirus, saisons 2006-2007, 2007-2008 et 2008-2009). Mais il existe une grande variabilité de la distribution des génotypes selon les centres hospitaliers appartenant au réseau et selon les saisons d'observation.

Une émergence du génotype G9 est observée par rapport à l'ensemble des génotypes G en France depuis la saison 2004-2005. Il est devenu en France un génotype important avec une incidence variable selon le temps et le lieu.

Un remplacement génotypique des souches de rotavirus circulants du fait de l'introduction d'une vaccination de masse a été évoqué au Brésil et en Espagne devant l'émergence de certaines souches sans pouvoir être affirmé. Le recul des études de surveillance des souches est insuffisant actuellement pour confirmer ou écarter cette hypothèse (réseau OMS en place en 2007, réseau européen EuroRotaNet).

## **Efficacité des vaccins et impact de la vaccination de masse**

Deux vaccins vivants atténués contre les infections à rotavirus, administrés par voie orale, sont disponibles sur le marché :

– Rotarix® : ce vaccin monovalent contient la souche RIX4414, dérivée d'une souche humaine de rotavirus isolée chez un patient (souche 89-12) de type G1P[8]. Il est administré selon un schéma à deux doses ;

– Rotateq® : ce vaccin pentavalent contient cinq rotavirus réassortants obtenus par co-infection d'une souche parentale bovine [WC3:P7[5],G6] et de quatre souches parentales humaines G1P1[8], G2P2[6], G3P1[8], G4P1[8]. Il est administré selon un schéma à trois doses.

La première dose de ces vaccins peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines et le schéma de vaccination doit être terminé avant l'âge de 24 ou de 26 semaines selon le vaccin concerné ; un intervalle de quatre semaines au moins doit être respecté entre chaque dose.

L'efficacité vaccinale contre les gastro-entérites à rotavirus sévères a été estimée :

– pour Rotateq®, pendant la première saison, à 98,0% (IC95% [88,3-100]) et, pendant la deuxième saison, à 88,0% (IC95% [49,4-98,7]) ;

– pour Rotarix®, dans six pays européens, pendant la première saison à 95,8% (IC95% [89,6-98,7]) et, pendant la deuxième saison, à 85,6% (IC95% [75,8-91,9]).

L'efficacité de ces vaccins a été démontrée contre les gastro-entérites sévères dues à des virus de type G1, G2, G3, G4 et G9.

Après l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons, de nombreuses études d'observation ont été menées dans les pays développés : États-Unis, Australie et, dans l'Union européenne : Belgique et Autriche.

Les études conduites à partir de réseaux de laboratoires sentinelles (États-Unis : réseau NREVSS ; Australie : laboratoires du Queensland ; Belgique : laboratoires vigies) montrent, dans l'année suivant l'introduction de la vaccination systématique des nourrissons, une nette diminution des tests positifs à rotavirus et une modification de la courbe épidémique observée par rapport aux années antérieures (aplatissement et décalage du pic saisonnier).

Les résultats obtenus lors de ces études ont suggéré la possibilité d'une immunité de groupe par la vaccination : soit parce que la diminution de tests positifs observée était supérieure à ce qui était attendu au vu du taux de couverture vaccinale estimé, soit parce que le nombre de tests positifs chez des enfants non vaccinés était aussi diminué. Les études réalisées au niveau de centres hospitaliers, malgré les biais inhérents à ce type d'études et les différences de méthodes, donnent des résultats cohérents : diminution du nombre de consultations pour GEA à rotavirus (avec confirmation biologique) et des hospitalisations dues à ces infections. L'étude menée en France (IVANHOE), par une équipe du CHU de Brest, confirme ces observations : elle montre une division par deux du nombre d'hospitalisations pour GEA à rotavirus chez les nourrissons de moins de 2 ans, avec une couverture vaccinale estimée à 47% environ.

## **Données sur la tolérance des vaccins**

Les principaux risques potentiels identifiés avec ces vaccins étaient les invaginations intestinales aiguës (IIA) et, pour Rotateq®, la maladie de Kawasaki. Des suivis complémentaires du système de pharmacovigilance habituel ont été mis en place après la mise sur le marché des vaccins pour étudier ces risques, notamment celui d'IIA.

1 - Les données issues du suivi de pharmacovigilance disponibles avec les vaccins contre le rotavirus sont en faveur d'une augmentation du risque d'invagination intestinale aiguë (IIA) dans les sept

jours suivant l'administration de la première dose du vaccin Rotarix®.

Du fait de ce signal avec ce vaccin, une modification de l'information du résumé des caractéristiques du produit (RCP), demandée par le laboratoire exploitant, a été validée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) en février 2010. Un rapport d'évaluation du vaccin Rotarix®, incluant notamment l'analyse des données cumulatives de sécurité portant sur 34 millions de sujets vaccinés, est en cours d'élaboration au niveau de l'EMA.

Le risque attribuable au vaccin Rotarix® a été estimé par l'Afssaps, sous l'hypothèse que la notification était exhaustive, entre 2 et 2,3 cas par million d'enfants vaccinés suivis une semaine. En comparaison, le risque associé à la vaccination par Rotashield® avait été estimé à 1 cas pour 10 000 enfants vaccinés. Pour le vaccin Rotateq®, les données disponibles ne permettent pas d'exclure un risque faible d'IIA dans les sept jours suivant la première dose de la vaccination.

L'âge moyen de survenue des IIA chez les enfants vaccinés est de 2 mois pour Rotateq® et 3 mois pour Rotarix®. Chez les enfants non vaccinés, il est habituellement situé entre 5 et 7 mois.

2 - Les études post-AMM n'apportent pas d'élément supplémentaire sur l'association entre vaccination et IIA, soit à cause d'une puissance insuffisante soit parce que les résultats ne sont pas encore disponibles.

En Europe, aucune étude n'est en mesure actuellement d'évaluer le signal observé en post-AMM sept jours après la première dose de vaccin par manque de puissance. L'étude française (Epistudy), actuellement en cours au CHU de Besançon, pourrait permettre de mesurer l'association entre vaccination anti-rotavirus et IIA, sous réserve que le nombre de sujets exposés à la vaccination anti-rotavirus soit suffisant.

Si le risque d'IIA existe, celui-ci paraît faible. L'évaluation attendue des données périodiques de sécurité (PSUR), ainsi que les résultats des études pharmaco-épidémiologiques sont nécessaires pour préciser ce risque.

## **Contamination virale des vaccins contre les rotavirus**

À la suite de la découverte fortuite de la présence d'ADN du circovirus porcin de type 1 (PCV-1) dans le vaccin Rotarix® par une équipe de recherche universitaire américaine, des analyses ont été réalisées par le laboratoire GSK afin de déterminer l'origine de cette contamination (PCR sur des lots de vaccin et sur les intermédiaires de production).

Au vu des résultats transmis à l'EMA et de ceux présentés lors de la conférence publique de la FDA sur la sécurité des vaccins contre le rotavirus, il apparaît que :

– la présence d'ADN de PCV-1 est confirmée dans tous les lots de vaccins testés ;

– l'origine de la contamination a pu être déterminée et se situe en amont de la préparation industrielle du vaccin, provenant probablement d'un

réactif biologique tel que la trypsine porcine utilisée lors de la culture des cellules Vero ;

– la présence du matériel génétique détecté est associée à la présence de particules virales capables d'infecter des cellules sensibles (simiennes et porcines). Le PCV-1 n'est pas décrit comme étant un virus pathogène pour l'homme. Une étude récente réalisée aux États-Unis rapporte la présence d'ADN de PCV dans environ 5 à 6% des selles d'individus atteints de gastro-entérites ainsi que chez les individus en bonne santé. Dans cette étude, l'ADN de PCV est également fréquemment retrouvé dans des produits alimentaires d'origine porcine.

Même si ce circovirus ne présente pas de danger pour la santé publique et bien qu'aucun signal de pharmacovigilance n'ait été rapporté au niveau international, l'Afssaps, dans l'attente des conclusions d'une évaluation complémentaire demandée par l'EMA, a recommandé à titre de précaution de ne pas initier de vaccination contre les gastro-entérites à rotavirus avec le vaccin Rotarix®.

Plus récemment, le vaccin Rotateq® a fait l'objet d'analyses visant à rechercher les circovirus porcins. Des résultats préliminaires font état de la présence de circovirus porcins de type 1 et de type 2 dans des échantillons du vaccin. Les résultats d'investigation en cours sont attendus pour compléter l'analyse.

### Actualisation de l'étude coût-efficacité de la vaccination contre les rotavirus en France

L'instauration d'un programme de vaccination par les nouveaux vaccins contre le rotavirus en France aurait un impact important sur la morbidité liée à ce virus (diminution attendue du nombre d'hospitalisations d'environ 11 000 par an). L'actualisation de l'évaluation médico-économique de cette stratégie

vaccinale révèle, aux prix publics actuels des vaccins, des ratios coût-efficacité plus faibles que dans l'analyse précédente (Cf. avis du CSHPF de 2006), en particulier pour le vaccin monovalent. Cependant, si l'on considère qu'une stratégie est coût-efficace lorsque son ratio coût-efficacité est inférieur à trois fois le PIB/habitant du pays (selon le seuil proposé par l'OMS), par rapport à la prise en charge actuelle, une vaccination par le vaccin pentavalent apparaît toujours peu coût-efficace et une vaccination par le monovalent à la limite du seuil susmentionné. Ces résultats sont obtenus malgré la prise en compte d'une hypothèse favorable aux vaccins pour l'estimation de l'incidence des infections nosocomiales à rotavirus et l'extension de l'analyse chez les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans. Ces ratios coût-efficacité sont très sensibles à la variation du prix des vaccins.

### Décisions dans les autres pays de l'Europe occidentale

À ce jour, au vu des informations disponibles, seuls quatre pays de l'Union européenne ont recommandé et inscrit la vaccination des nourrissons contre le rotavirus dans leur calendrier vaccinal : l'Autriche, la Belgique, la Finlande et le Luxembourg.

**En conséquence,**

- malgré :
  - l'incidence élevée des infections à rotavirus chez les nourrissons et les jeunes enfants et leurs conséquences sur le système de soins, surtout lors de la période hivernale ;
  - l'observation dans les pays développés, après mise en place d'une vaccination de masse contre le rotavirus des nourrissons âgés de moins de six mois, d'une réduction importante des hospitalisations secondaires aux infections à rotavirus et des infections nosocomiales liées à ce virus ;

• compte-tenu :

– d'une part, de l'absence d'impact significatif attendu sur la mortalité liée aux diarrhées du nourrisson, du fait de la létalité très faible des infections à rotavirus en France ;

– d'autre part, de la mise en évidence dans les deux vaccins disponibles sur le marché de la présence de matériel génétique de circovirus porcins ;

– ainsi que de l'existence d'un signal en faveur d'une augmentation faible du risque d'invagination intestinale aiguë (IIA) dans les sept jours suivant l'administration de la première dose du vaccin monovalent et, pour le vaccin pentavalent, l'impossibilité actuelle d'éliminer un tel risque,

**Le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas actuellement la vaccination systématique contre le rotavirus des nourrissons âgés de moins de six mois.**

**Le Haut Conseil de la santé publique recommande la poursuite de la mise en œuvre des mesures destinées à améliorer la prise en charge d'une gastro-entérite aiguë chez le nourrisson et les pratiques sur la réhydratation orale, comme indiqué dans l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France en décembre 2006, et préconise qu'une évaluation de ces actions soit menée.**

*Le CTV s'est réuni le 20 mai 2010 : 15 sur 20 membres qualifiés votant étaient présents, un conflit d'intérêt, le texte a été approuvé à l'unanimité soit 14 votes « pour ».*

*À la CsMT du 28 mai 2010 : 10 sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, pas de conflit d'intérêt, le texte a été approuvé à l'unanimité soit 10 votes « pour ».*

**Cet avis doit être diffusé dans sa totalité, sans ajout ni modification**

## Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin intradermique contre la grippe saisonnière Intanza® 15 µg

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations. Séance du 28 mai 2010

Le Code de la santé publique précise, notamment dans l'article L.5122-6 modifié par l'article 110 de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009, que les campagnes publicitaires auprès du public pour des vaccins ne sont autorisées que si elles sont assorties, de façon clairement identifiée, des mentions minimales obligatoires *in extenso* facilement audibles et lisibles, selon le support du message publicitaire concerné et sans renvoi, que le Haut Conseil de la santé publique détermine sur la base de ses avis.

Le Directeur général de la santé a saisi le Haut Conseil de la santé publique le 16 février 2009 pour élaborer, conformément à cet article, les mentions minimales obligatoires pour la publicité des vaccins, notamment pour le vaccin contre la grippe saisonnière Intanza® 15 µg.

Les mentions minimales obligatoires sont les suivantes :  
**« Le Haut Conseil de la santé publique rappelle les recommandations générales de la vaccination contre la grippe saisonnière :**

- chaque année ;
- pour les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- pour les personnes à risque élevé de complications de la grippe à partir de l'âge de 6 mois ;
- pour l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque.

**Le vaccin intradermique contre la grippe Intanza® 15 µg ne peut être administré :**

- qu'aux personnes âgées de 65 ans et plus ;
  - qu'aux personnes à risque élevé de complications de la grippe, âgées de 60 ans et plus.
- Pour plus d'information : <http://www.hcsp.fr> »

Ces mentions minimales obligatoires sont valables pour tout média et hors média (affiche, site web, spots...) et toute modalité des messages (écrits, audiophoniques ou visuels). Elles doivent être incluses dans leur intégralité, sans modification d'ordre ou de contenu du texte, de façon lisible et audible.

*Le CTV s'est réuni le 20 mai 2010 : 13 sur 20 membres qualifiés votant étaient présents, pas de conflit d'intérêt, le texte a été approuvé à l'unanimité soit 13 votes « pour ».*

*À la CsMT du 28 mai 2010 : 12 sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, pas de conflit d'intérêt, le texte a été approuvé à l'unanimité soit 12 votes « pour ».*

**Cet avis doit être diffusé dans sa totalité, sans ajout ni modification**