

WHO guidance on the use of licensed human influenza A(H5) vaccines for the interpandemic and emergence periods

Background

In accordance with its mandate to provide normative guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combination vaccines against diseases of international public health importance. The position papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they are intended for use by managers of such programmes and national public health officials. They may also be of interest to international funding agencies, immunization advisory groups, vaccine manufacturers, health professionals, researchers, the scientific media and the general public.

Influenza virus infections in humans are classified into seasonal (epidemic), zoonotic, and pandemic.¹ In 2022, WHO published a position paper with guidance specifically for seasonal (epidemic) influenza vaccines.² This current guidance focuses on zoonotic influenza vaccines, specifically influenza A(H5) for the interpandemic³ and emergence⁴ periods. If there is an influenza pandemic emergency, WHO will provide guidance.

Orientations de l'OMS concernant l'utilisation des vaccins homologués contre la grippe humaine A(H5) pendant les périodes interpandémique et d'émergence

Généralités

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle fournisse aux États Membres des orientations à caractère normatif en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies d'importance internationale pour la santé publique. Ces notes portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre des programmes de vaccination à grande échelle et sont destinées aux administrateurs de ces programmes et aux responsables nationaux de la santé publique. Elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, les professionnels de la santé, les chercheurs, les médias scientifiques et le grand public.

Les infections humaines par les virus grippaux sont classées en 3 catégories: saisonnières (épidémiques), zoonotiques et pandémiques.¹ En 2022, l'OMS a publié une note de synthèse contenant des orientations spécifiques aux vaccins contre la grippe saisonnière (épidémique).² Les présentes orientations portent sur l'utilisation des vaccins contre la grippe zoonotique, en particulier la grippe A(H5), pendant les périodes interpandémique³ et d'émergence.⁴ En cas d'urgence due à une pandémie de grippe, l'OMS publiera des orientations spécifiques.

¹ Influenza virus infections in humans. Geneva; World Health Organization; 2018 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/influenza_virus_infections_humans_oct_18.pdf).

² See No. 19, 2022, pp. 185–208.

³ Defined as no human cases of influenza A(H5) virus being reported, although infections in animals may occur.

⁴ Defined as detection of sporadic human cases or clusters of human cases of influenza A(H5) virus, but with no sustained human-to-human transmission.

¹ Influenza virus infections in humans. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2018 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/influenza_virus_infections_humans_oct_18.pdf).

² Voir N° 19, 2022, pp. 185–208.

³ Définie comme une période au cours de laquelle aucun cas humain de grippe A(H5) n'est signalé, bien que des infections chez les animaux puissent survenir.

⁴ Définie comme une période au cours de laquelle des cas humains sporadiques ou des grappes de cas humains de grippe A(H5) sont détectés, mais sans transmission interhumaine soutenue.

Recommendations on the use of licensed human influenza A(H5) vaccines for the interpandemic and emergence periods outlined in this guidance document were issued by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization at its meeting in September 2025 and endorsed by WHO thereafter. The meeting agenda and SAGE's most recent declaration of interests is available at: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2025/09/22/default-calendar/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-september-2025>. The evidence presented at the meeting can be accessed at: https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_Sep2025.pdf

This WHO guidance document outlines the primary objectives for the use of licensed human A(H5) vaccines, identifies key factors to support country-level decision-making, describes potential target groups based on risk of exposure, and includes a decision-aid matrix to assist countries in determining A(H5) vaccination approaches under various epidemiological scenarios. This WHO guidance supersedes previous recommendations on the topic^{5, 6} and offers updated guidance to support countries in formulating their A(H5) vaccine policies.

WHO and partners⁷ continue to monitor closely the evolving epidemiology of influenza A(H5) viruses in animals and humans. WHO also monitors emerging evidence regarding the safety and performance of human influenza A(H5) vaccines and will issue updated recommendations on their use as needed.

Introduction

Since SAGE first issued its "Recommendations on the use of licensed human H5N1 influenza vaccines in the interpandemic period" in 2009⁵ and reaffirmed these recommendations in 2013,⁶ the epidemiology of influenza A(H5N1) viruses has changed. Notably, clade 2.3.4.4b viruses have become more geographically widespread and have been detected in an expanding range of animal species, including multiple land and marine mammalian species and in humans. In addition, clade 2.3.2.1 viruses have been detected in animals and humans in South-East Asia.⁷ The majority of reported human infections have occurred following documented direct or indirect exposure to infected animals or contaminated environments.⁸ While earlier SAGE recommendations prioritized A(H5) vaccination for laboratory personnel, first responders to animal

Les recommandations sur l'utilisation des vaccins homologués contre la grippe humaine A(H5) pendant les périodes interpandémique et d'émergence fournies dans le présent document ont été formulées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS lors de sa réunion de septembre 2025, puis approuvées par l'OMS. L'ordre du jour de cette réunion et la dernière déclaration d'intérêts du SAGE sont disponibles à l'adresse: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2025/09/22/default-calendar/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-september-2025>. Les éléments présentés lors de la réunion peuvent être consultés à l'adresse: https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_Sep2025.pdf

Ce document d'orientation de l'OMS décrit les principaux objectifs de l'utilisation des vaccins homologués contre la grippe humaine A(H5), identifie les facteurs clés à prendre en compte dans la prise de décisions au niveau national, décrit les groupes cibles potentiels en fonction du risque d'exposition et inclut une matrice d'aide à la décision pour aider les pays à déterminer les approches de vaccination contre la grippe A(H5) à adopter dans divers scénarios épidémiologiques. Les orientations de l'OMS fournies dans ce document remplacent les recommandations précédentes sur le sujet^{5, 6} et ont été mises à jour pour aider les pays à élaborer leur politique de vaccination contre la grippe A(H5).

L'OMS et ses partenaires⁷ continuent de surveiller de près l'évolution de l'épidémiologie des virus de la grippe A(H5) chez les animaux et les humains. L'OMS suit également les données émergentes relatives à la sécurité et à la performance des vaccins contre la grippe humaine A(H5) et publiera des recommandations mises à jour sur leur utilisation si nécessaire.

Introduction

Depuis la première publication par le SAGE de ses «Recommandations sur l'utilisation des vaccins homologués contre la grippe humaine H5N1 pendant la période interpandémique» en 2009,⁵ réaffirmées en 2013,⁶ l'épidémiologie des virus de la grippe A(H5N1) a évolué. En particulier, des virus du clade 2.3.4.4b se sont répandus géographiquement et ont été détectés chez un nombre croissant d'espèces animales, y compris plusieurs espèces de mammifères terrestres et marins, ainsi que chez l'humain. Des virus du clade 2.3.2.1 ont également été détectés chez des animaux et des humains en Asie du Sud-Est.⁷ La majorité des infections humaines signalées sont survenues à la suite d'une exposition directe ou indirecte documentée à des animaux infectés ou à des environnements contaminés.⁸ Alors que les recommandations antérieures du SAGE donnaient la priorité à la vaccination contre la grippe A(H5) des personnels de laboratoire, des premiers intervenants lors

⁵ See No. 24, 2009, pp. 244–248.

⁶ See No. 1, 2014, pp. 1–19.

⁷ Risk assessments and summaries of influenza at the human-animal interface. Geneva; World Health Organization (<https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/avian-influenza/monthly-risk-assessment-summary>).

⁸ Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, World Organisation for Animal Health. Updated joint FAO/WHO/WOAH public health assessment of recent influenza A(H5) virus events in animals and people assessment based on data as of 1 July 2025 (<https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/human-animal-interface-risk-assessments/fao-woah-who-joint-h5-assessment-july-2025.pdf>).

⁵ Voir N° 24, 2009, pp. 244-248.

⁶ Voir N° 1, 2014, pp. 1-19.

⁷ Risk assessments and summaries of influenza at the human-animal interface. Genève: Organisation mondiale de la Santé (<https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/avian-influenza/monthly-risk-assessment-summary>).

⁸ Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, World Organisation for Animal Health. Updated joint FAO/WHO/WOAH public health assessment of recent influenza A(H5) virus events in animals and people assessment based on data as of 1 July 2025 (<https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/human-animal-interface-risk-assessments/fao-woah-who-joint-h5-assessment-july-2025.pdf>).

outbreaks and health workers in designated referral facilities, current epidemiological data support that other groups involved in handling infected animals are at increased risk of infection.

Methods

These recommendations were revised and updated on the basis of the methods and processes used by SAGE to formulate WHO's vaccine and immunization-related recommendations.⁹ The epidemiological trends¹⁰ with a focus on the characterization of exposure risk and severity of A(H5) human cases, the landscape of human influenza A(H5) vaccine products, available evidence on vaccine safety and performance and data on the use of human influenza A(H5) vaccines were reviewed and synthesized according to the evidence-to-recommendations framework. This process also highlighted key evidence gaps and research priorities.¹¹

In September 2024, WHO led a virtual scientific consultation on considerations for the use of A(H5) vaccines during the interpandemic and emergence periods. The resulting report, published in June 2025, provided the landscape of human A(H5) vaccine products and characteristics and expert considerations for using A(H5) influenza vaccines.¹² In May 2025, WHO established an ad hoc technical expert group to guide the development of proposed recommendations, as detailed in the SAGE background document,¹¹ for discussion at SAGE's September 2025 meeting. This WHO guidance reflects the outcomes of SAGE's deliberations.¹³

Scope

The scope of the updated WHO recommendations covers the interpandemic period and the emergence periods, as defined in the WHO's Preparedness and Resilience for Emerging Threats (PRET) framework.¹⁴ In the interpandemic period, no human cases of influenza

d'épidémies animales et des agents de santé dans les établissements de référence désignés, les données épidémiologiques actuelles indiquent que d'autres groupes impliqués dans la manipulation d'animaux infectés courent un risque accru d'infection.

Méthodes

Ces recommandations ont été révisées et mises à jour suivant les méthodes et les processus utilisés par le SAGE pour formuler les recommandations de l'OMS concernant les vaccins et la vaccination.⁹ Les tendances épidémiologiques,¹⁰ notamment les données sur la caractérisation du risque d'exposition et de la gravité des cas humains de grippe A(H5), la gamme des produits vaccinaux contre la grippe humaine A(H5), les données probantes disponibles sur la sécurité et la performance des vaccins, ainsi que les données sur l'utilisation des vaccins contre la grippe humaine A(H5), ont été examinées et synthétisées selon le cadre des données à l'appui des recommandations. Ce processus a également mis en évidence les principales lacunes dans les données probantes et les priorités de la recherche.¹¹

En septembre 2024, l'OMS a organisé une consultation scientifique en ligne sur les considérations relatives à l'utilisation des vaccins contre la grippe A(H5) pendant les périodes interpandémique et d'émergence. Le rapport qui en a résulté, publié en juin 2025, présente l'éventail des produits vaccinaux contre la grippe humaine A(H5) et leurs caractéristiques, ainsi que les considérations des experts concernant l'utilisation de ces vaccins.¹² En mai 2025, l'OMS a créé un groupe d'experts techniques ad hoc chargé de guider l'élaboration des recommandations proposées, telles que détaillées dans le document de référence du SAGE,¹¹ en vue de leur examen lors de la réunion du SAGE en septembre 2025. Les présentes orientations de l'OMS reflètent les conclusions des délibérations du SAGE.¹³

Champ d'application

Le champ d'application de ces recommandations actualisées de l'OMS couvre la période interpandémique et la période d'émergence, telles que définies dans le cadre de Préparation et résilience face aux menaces émergentes (PRET) de l'OMS.¹⁴ Pendant la période interpandémique, aucun cas humain d'infection par

⁹ Development of WHO immunization policy and strategic guidance: methods and processes applied by the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) to develop evidence-based recommendations. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240090729>).

¹⁰ WHO's Global Influenza Programme, through the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS), monitors the detections of and characterizes zoonotic influenza viruses, including A(H5) viruses. GISRS is a platform for collaboration between National Influenza Centres, WHO collaborating centres, Essential Regulatory Laboratories, H5 Reference Laboratories as well as partners in animal health. Information received through this network and its partners and through the channel of the International Health Regulations is used to characterize the situation and assess risk associated with A(H5) viruses.

¹¹ SAGE Yellow Book. Background document for a SAGE session on updated recommendations for the use of human vaccines against zoonotic influenza, A(H5) vaccines, during the interpandemic and emergence periods, 2025 (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_Sep2025.pdf).

¹² Considerations for use of avian influenza A(H5) vaccines during the interpandemic and emergence periods: report of a WHO virtual scientific consultation, September 2024. Geneva: World Health Organization; 2025 (<https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7165bfae-8d12-403d-9739-4184a69b4211/content>).

¹³ Highlights from the meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization 22–25 September 2025. Geneva: World Health Organization; 2025 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/highlights-final-1.pdf?sfvrsn=663ed653_1).

¹⁴ Preparedness and resilience for emerging threats. Module 1: Planning for respiratory pathogen pandemics. Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/eb69cfea-5cbb-4ead-a941-7bd257392564/content>).

⁹ Development of WHO immunization policy and strategic guidance: methods and processes applied by the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) to develop evidence-based recommendations. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2024 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240090729>).

¹⁰ Le Programme mondial OMS de lutte contre la grippe, par l'intermédiaire du Système mondial de surveillance de la grippe et de riposte (GISRS), surveille les détections de virus grippaux zoonotiques, y compris des virus A(H5), et assure leur caractérisation. Le GISRS est une plateforme de collaboration entre les centres nationaux de la grippe, les centres collaborateurs de l'OMS, les laboratoires essentiels de réglementation, les laboratoires de référence H5 et les partenaires dans le domaine de la santé animale. Les informations reçues par ce réseau et ses partenaires ainsi que par l'intermédiaire du Règlement sanitaire international sont utilisées pour caractériser la situation et évaluer le risque associé aux virus A(H5).

¹¹ SAGE Yellow Book. Background document for a SAGE session on updated recommendations for the use of human vaccines against zoonotic influenza, A(H5) vaccines, during the interpandemic and emergence periods, 2025 (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_Sep2025.pdf).

¹² Considerations for use of avian influenza A(H5) vaccines during the interpandemic and emergence periods: report of a WHO virtual scientific consultation, September 2024. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2025 (<https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7165bfae-8d12-403d-9739-4184a69b4211/content>).

¹³ Highlights from the meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization 22–25 September 2025. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2025 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/highlights-final-1.pdf?sfvrsn=663ed653_1).

¹⁴ Preparedness and resilience for emerging threats. Module 1: Planning for respiratory pathogen pandemics. Genève: Organisation mondiale de la Santé. 2023 (<https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/eb69cfea-5cbb-4ead-a941-7bd257392564/content>).

A(H5) virus are reported, although infections in animals may occur. In the emergence period, sporadic human cases or clusters of human cases of A(H5) virus are detected but with no sustained human-to-human transmission. This document is not intended to provide guidance for scenarios of sustained human-to-human transmission. In the context of a public health emergency of international concern or a pandemic emergency, WHO will issue additional guidance.

Additionally, this guidance does not address national stockpiling strategies for human zoonotic influenza vaccines, regulatory approval pathways for A(H5) vaccines, global access mechanisms for A(H5) vaccines during the interpandemic and emergence periods, or the use of animal A(H5) vaccines.

Disease burden and epidemiology

Since their emergence in 1997, highly pathogenic avian influenza A(H5) viruses have become enzootic in many countries. These viruses have infected wild birds and continue to cause outbreaks in poultry, as well as sporadic infections in humans and other mammals across a wide geographical area. Since 2020, there has been unprecedented geographical spread of A(H5) viruses and infection of more than 50 mammalian species has occurred. A(H5N1) infections have been documented in large populations of farmed mammals that had not previously been affected, thereby expanding the human–animal interface and potentially elevating the risk of zoonotic spillover.

Transmission of the different viruses among animals continues. However, while a growing number of human infections have been reported, as of now there is no evidence of human-to-human transmission. Since 2003 and up to 29 September 2025, 991 human cases or detections of influenza A(H5N1) have been reported worldwide from 25 countries and 476 deaths from 18 countries (*Figure 1*).¹⁵ From 1 January 2024 to 29 September 2025, there have been 111 WHO-reported detections of human infections with influenza A(H5) (N-type not determined) or A(H5N1) viruses in 10 countries.⁷ Most of the human infections have been reported in Cambodia and the United States of America and have occurred following direct or indirect exposure to infected animals or contaminated environments (primarily domestic birds and dairy cattle).¹⁶ Of the 111 human infections, disease severity was unknown for 4 cases and 4 infections were asymptomatic. Most cases were mild or moderate (78 cases), while 10 cases were severe or critical and 15 cases (13%) were fatal.

The global spread of A(H5) viruses remains primarily driven by clade 2.3.4.4b A(H5N1) viruses, although

le virus de la grippe A(H5) n'est signalé, bien que des infections chez les animaux puissent se produire. Pendant la période d'émergence, des cas humains sporadiques ou des groupes de cas humains d'infection par le virus A(H5) sont détectés, mais sans transmission interhumaine soutenue. Le présent document n'a pas vocation à fournir des orientations en cas de transmission interhumaine soutenue. Dans le contexte d'une urgence de santé publique de portée internationale ou d'une urgence due à une pandémie, l'OMS publiera des orientations supplémentaires.

En outre, ces orientations ne traitent pas des stratégies nationales de stockage des vaccins contre la grippe humaine d'origine animale, des procédures réglementaires d'autorisation des vaccins contre la grippe A(H5), des mécanismes mondiaux d'accès aux vaccins contre la grippe A(H5) pendant les périodes interpandémique et d'émergence, ni de l'utilisation des vaccins contre la grippe A(H5) chez l'animal.

Charge de morbidité et épidémiologie

Depuis leur émergence en 1997, les virus de la grippe aviaire A(H5) hautement pathogènes sont devenus enzootiques dans de nombreux pays. Ces virus ont infecté des oiseaux sauvages et continuent de provoquer des épidémies chez les volailles, ainsi que des infections sporadiques chez l'être humain et d'autres mammifères dans une vaste zone géographique. Depuis 2020, on observe une propagation géographique sans précédent des virus A(H5) et plus de 50 espèces de mammifères ont été infectées. Des infections à virus A(H5N1) ont été documentées dans de vastes populations de mammifères d'élevage qui n'avaient jamais été touchées auparavant, élargissant ainsi l'interface humain-animal et augmentant potentiellement le risque de transmission zoonotique.

La transmission de ces différents virus parmi les animaux se poursuit; toutefois, bien qu'un nombre croissant d'infections humaines aient été signalées, il n'existe à ce jour aucune preuve de transmission interhumaine. Depuis 2003 et jusqu'au 29 septembre 2025, 991 détections ou cas humains de grippe A(H5N1) ont été notifiés dans 25 pays, et 476 décès ont été signalés dans 18 pays (*Figure 1*).¹⁵ Du 1^{er} janvier 2024 au 29 septembre 2025, 111 cas d'infection humaine par des virus grippaux A(H5) (type N non déterminé) ou A(H5N1) ont été notifiés à l'OMS dans 10 pays.⁷ La plupart de ces infections humaines ont été signalées au Cambodge et aux États-Unis d'Amérique et sont survenues à la suite d'une exposition directe ou indirecte à des animaux infectés (principalement des oiseaux domestiques et des vaches laitières) ou à des environnements contaminés.¹⁶ Parmi les 111 cas d'infection humaine, le degré de sévérité de la maladie n'était pas connu pour 4 cas et 4 infections étaient asymptomatiques; 78 cas étaient d'intensité légère ou modérée, 10 cas étaient sévères ou critiques et 15 cas (13%) ont été mortels.

Les virus A(H5) qui se propagent dans le monde restent principalement des virus A(H5N1) du clade 2.3.4.4b, bien que

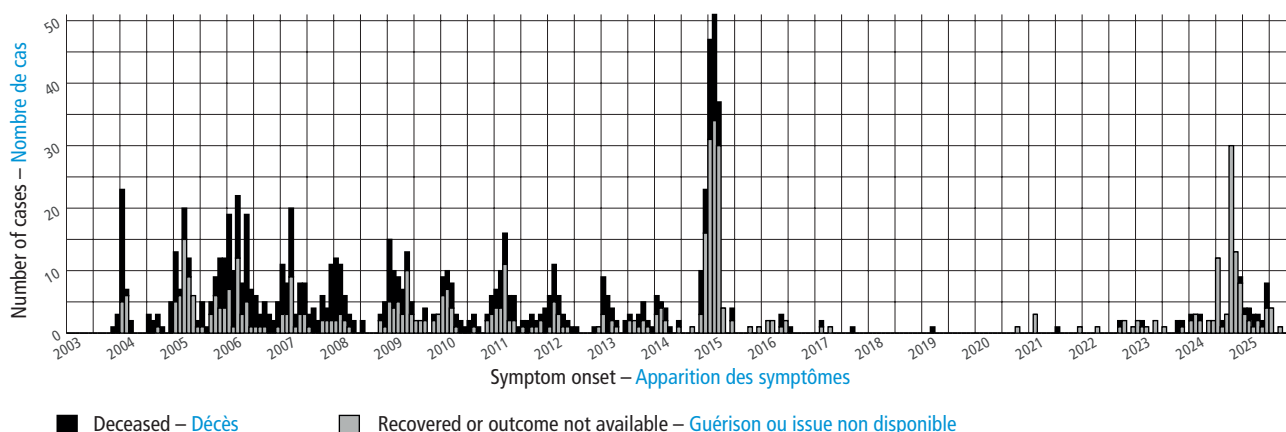
¹⁵ Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003–2025, 29 September 2025. Geneva: World Health Organization; 2025 ([https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a\(h5n1\)-reported-to-who--2003-2025--29-september-2025](https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a(h5n1)-reported-to-who--2003-2025--29-september-2025)).

¹⁶ The 111 reported detections include H5N1 and those cases reported as H5 without N-type. The total does not include three H5N6 cases from China, or one H5N2 case from Mexico, which were not same lineage as the others.

¹⁵ Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003–2025, 29 September 2025. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2025 ([https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a\(h5n1\)-reported-to-who--2003-2025--29-september-2025](https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a(h5n1)-reported-to-who--2003-2025--29-september-2025)).

¹⁶ Les 111 cas notifiés comprennent les cas de grippe H5N1 et les cas signalés comme grippe H5 sans type N. Trois cas de grippe H5N6 en Chine et un cas de grippe H5N2 au Mexique ne sont pas inclus dans ce total, car les virus impliqués ne sont pas de la même lignée que les autres.

Figure 1 **Number of human cases of infection with A(H5N1) virus reported to WHO, by month of onset, as of 29 September 2025**
 Figure 1 **Nombre de cas humains d'infection par le virus A(H5N1) signalés à l'OMS, par mois d'apparition, au 29 septembre 2025**



other influenza A subtypes have also been detected.¹⁷ Since March 2024, clade 2.3.4.4b A(H5N1) viruses have caused outbreaks in dairy cattle in the United States, with associated human cases following exposure to infected dairy cattle. Clade 2.3.4.4b viruses have also continued to be detected in wild and domestic birds and other mammals in the United States¹⁸ and other countries in the Americas, Antarctica, Asia and Europe. Additionally, in Asia, clade 2.3.2.1 A(H5N1) viruses continue to be detected in birds and cause sporadic human infections. In South Asia, clade 2.3.2.1a viruses remain a concern and are believed to co-circulate with clade 2.3.4.4b A(H5N1) viruses in some countries.¹⁷ Clade 2.3.2.1e A(H5N1) viruses circulate in poultry in South-East Asia and have caused sporadic human cases in Cambodia where a genotype of 2.3.2.1e viruses has emerged which has gene segments from both 2.3.2.1e and 2.3.4.4b viruses.¹⁹

As of July 2025, the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), WHO and the World Organisation for Animal Health (WOAH) assessed the global public health risk of influenza A(H5N1) viruses to be low, while the risk of infection for occupationally or frequently exposed (e.g. with backyard poultry) persons is low-to-moderate, depending on the risk mitigation and hygiene measures in place and the local context of avian influenza virus circulation in animals. Although additional human infections associated with exposure to infected animals or contaminated environments are expected to occur, the overall public health impact of such infections at a global level is currently considered minor.⁸

d'autres sous-types de virus grippaux A aient également été détectés.¹⁷ Depuis mars 2024, les virus A(H5N1) du clade 2.3.4.4b ont provoqué des épidémies chez les vaches laitières aux États-Unis d'Amérique et des infections humaines associées, consécutives à une exposition au bétail infecté. Des virus de ce clade continuent d'être détectés chez des oiseaux sauvages et domestiques et d'autres mammifères aux États-Unis¹⁸ et dans d'autres pays des Amériques, en Antarctique, en Asie et en Europe. En outre, des virus A(H5N1) du clade 2.3.2.1 continuent d'être détectés en Asie chez des oiseaux et provoquent des infections humaines sporadiques. En Asie du Sud, les virus du clade 2.3.2.1a restent préoccupants et on pense qu'ils cocirculent avec des virus A(H5N1) du clade 2.3.4.4b dans certains pays.¹⁷ Les virus A(H5N1) du clade 2.3.2.1e circulent chez les volailles en Asie du Sud-Est et ont provoqué des cas humains sporadiques au Cambodge, où l'on a vu émerger un génotype qui possède des segments génétiques provenant à la fois du clade 2.3.2.1e et du clade 2.3.4.4b.¹⁹

En juillet 2025, l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'OMS et l'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA) estimaient que le risque liés aux virus grippaux A(H5N1) pour la santé publique mondiale était faible, tandis que le risque d'infection pour les personnes exposées dans le cadre professionnel ou fréquemment exposées (par exemple, celles qui détiennent des volailles de basse-cour) était faible à modéré, en fonction des mesures d'atténuation des risques et d'hygiène mises en place et du contexte local de la circulation des virus de la grippe aviaire chez les animaux. Bien que l'on s'attende à ce que d'autres cas d'infection humaine liés à l'exposition à des animaux infectés ou à des environnements contaminés se produisent, l'impact global de ces infections sur la santé publique mondiale est actuellement considéré comme mineur.⁸

¹⁷ Network of Expertise on Animal Influenza (OFFLU). OFFLU Avian influenza data package WHO vaccine composition meeting September 2025. 2025 (<https://offlu.org/news/offlu-summary-report-for-the-who-vaccine-composition-meeting-september-2025/>).

¹⁸ H5 Bird Flu: Current situation. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2025 (<https://www.cdc.gov/bird-flu/situation-summary/index.html>).

¹⁹ Siegers JY et al. Emergence of a novel reassortant clade 2.3.2.1c avian influenza A/H5N1 virus associated with human cases in Cambodia. medRxiv. 2024 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.11.04.24313747v1>).

¹⁷ Network of Expertise on Animal Influenza (OFFLU). OFFLU Avian influenza data package WHO vaccine composition meeting September 2025. 2025 (<https://offlu.org/news/offlu-summary-report-for-the-who-vaccine-composition-meeting-september-2025/>).

¹⁸ H5 Bird Flu: Current situation. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2025 (<https://www.cdc.gov/bird-flu/situation-summary/index.html>).

¹⁹ Siegers JY et al. Emergence of a novel reassortant clade 2.3.2.1c avian influenza A/H5N1 virus associated with human cases in Cambodia. medRxiv. 2024 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.11.04.24313747v1>).

Landscape and characteristics of human A(H5) vaccines

At least 23 human influenza A(H5) vaccines have been approved or temporarily authorized. As of September 2025, there were at least 21 A(H5) vaccine products holding active licensure, of which 13 vaccines are licensed for use during the interpandemic and/or emergence periods; the rest are licensed for use only during an officially declared pandemic.^{11, 12, 20}

As of September 2025, A(H5) vaccines from 2 manufacturers are commercially available.¹¹ Other manufacturers have the potential to produce A(H5) vaccines if there is sufficient demand.

Almost all currently licensed A(H5) vaccines use viruses from the A(H5N1) subtype, focusing on viruses from clades 1 and 2. Two A(H5N8) vaccines are also licensed (clade 2.3.4.4b). WHO regularly evaluates and updates candidate vaccine viruses for pandemic preparedness purposes²¹ and the licensed A(H5) vaccines can be updated considering circulating strains in a process similar to that used for updating seasonal influenza vaccines. A few regulatory agencies have already used the strain change process for updating licensed A(H5) vaccines during the interpandemic and emergence periods.²² As of September 2025, 3 countries have been using an A(H5N8) clade 2.3.4.4b vaccine and one country an A(H5N1) clade 2.3.4.4b vaccine.²³

Existing A(H5) vaccines are licensed for use in either healthy adults, children over 6 months of age and/or older adults aged 61 or 65 years and over. To date, one A(H5N1) pandemic vaccine is prequalified by WHO – a live attenuated influenza vaccine (LAIV) licensed for use specifically in children from 12 months to 18 years of age.

All licensed A(H5) vaccines require a 2-dose regimen to be administered at least 21 days apart. They are predominantly egg-based, although 5 of the licensed A(H5) vaccines are cell-based. Most are inactivated influenza vaccines (IIVs) and only one is an LAIV. The majority of licensed A(H5) vaccines are adjuvanted with squalene-based (AS03 or MF59) or aluminium-based adjuvants, allowing for lower antigen dosage.

At least 13 human A(H5) vaccine candidates are in clinical trials (most of them in Phase I/II), including one LAIV, one subunit vaccine, 3 IIVs (egg-based/cell-based),

Paysage et caractéristiques des vaccins contre la grippe humaine A(H5)

Au moins 23 vaccins contre la grippe humaine A(H5) ont été approuvés ou temporairement autorisés. En septembre 2025, au moins 21 d'entre eux étaient homologués, dont 13 pour une utilisation pendant les périodes interpandémique et/ou d'émergence, les autres étant autorisés uniquement lors d'une pandémie officiellement déclarée.^{11, 12, 20}

En septembre 2025, les vaccins contre la grippe humaine A(H5) de 2 fabricants étaient disponibles dans le commerce.¹¹ D'autres fabricants ont la capacité de produire des vaccins contre la grippe A(H5) si la demande est suffisante.

Quasiment tous les vaccins contre la grippe A(H5) actuellement homologués contiennent des virus vaccinaux du sous-type A(H5N1), en particulier ceux appartenant aux clades 1 et 2. Deux vaccins contre la grippe A(H5N8) sont également homologués (clade 2.3.4.4b). L'OMS évalue et met régulièrement à jour les virus vaccinaux candidats dans le cadre de la préparation à une pandémie,²¹ et les vaccins homologués contre la grippe A(H5) peuvent être mis à jour en fonction des souches en circulation, selon un processus similaire à celui utilisé pour la mise à jour des vaccins contre la grippe saisonnière. Quelques agences de réglementation ont déjà eu recours au processus de changement de souche afin de mettre à jour les vaccins homologués contre la grippe A(H5) pendant les périodes interpandémique et d'émergence.²² En septembre 2025, 3 pays utilisaient un vaccin contenant le sous-type A(H5N8) du clade 2.3.4.4b et 1 pays un vaccin contenant le sous-type A(H5N1) du clade 2.3.4.4b.²³

Les vaccins existants contre la grippe A(H5) sont homologués pour une utilisation chez les adultes en bonne santé, les enfants âgés de plus de 6 mois et/ou les personnes âgées de 61 ou 65 ans et plus. À ce jour, un vaccin contre la grippe A(H5N1) pandémique est préqualifié par l'OMS – un vaccin vivant atténué autorisé spécifiquement pour les enfants âgés de 12 mois à 18 ans.

Tous les vaccins homologués contre la grippe A(H5) nécessitent l'administration de 2 doses espacées d'au moins 21 jours. Les virus vaccinaux sont principalement propagés sur œufs, bien que 5 des vaccins homologués contre la grippe A(H5) ont été préparés par culture cellulaire. La plupart de ces vaccins antigrippaux sont inactivés; seul un vaccin est de type vivant atténué. La majorité des vaccins homologués contre la grippe A(H5) contiennent des adjuvants à base de squalène (AS03 ou MF59) ou d'aluminium, ce qui permet de réduire la teneur en antigène.

Au moins 13 vaccins candidats contre la grippe humaine A(H5) font actuellement l'objet d'essais cliniques (la plupart en phase I/II), dont 1 vaccin vivant atténué, 1 vaccin sous-unitaire,

²⁰ Taaffe J et al. An overview of influenza H5 vaccines. *Lancet Respir Med.* 2025;13(4):e20–1. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00052-9.

²¹ Zoonotic influenza: candidate vaccine viruses and potency testing reagents. Geneva: World Health Organization; 2025 (<https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines/who-recommendations/zoonotic-influenza-viruses-and-candidate-vaccine-viruses>).

²² Guidelines on regulatory preparedness for the oversight of pandemic or other emergency use vaccines in importing countries. Geneva: World Health Organization; 2024 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/documents/who_trs_1054_web_annex_2.pdf).

²³ WHO prequalification: pandemic live attenuated vaccine. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://extranet.who.int/prequal/vaccines/p/pandemic-live-attenuated-vaccine>).

²⁰ Taaffe J et al. An overview of influenza H5 vaccines. *Lancet Respir Med.* 2025;13(4):e20–1. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00052-9.

²¹ Zoonotic influenza: candidate vaccine viruses and potency testing reagents. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2025 (<https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines/who-recommendations/zoonotic-influenza-viruses-and-candidate-vaccine-viruses>).

²² Guidelines on regulatory preparedness for the oversight of pandemic or other emergency use vaccines in importing countries. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2024 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/documents/who_trs_1054_web_annex_2.pdf).

²³ WHO prequalification: pandemic live attenuated vaccine. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2020 (<https://extranet.who.int/prequal/vaccines/p/pandemic-live-attenuated-vaccine>).

2 recombinant haemagglutinin protein vaccines and 6 mRNA vaccines.^{20, 24} Next-generation influenza vaccines have the potential to offer broader and enhanced protection against emerging influenza strains and subtypes.^{25, 26}

Safety

At least 32 000 individuals have received a currently approved A(H5) vaccine in clinical trials.¹² No serious safety concerns have been reported following A(H5) vaccination. The vaccines were shown to be safe and well-tolerated by children, adults, older adults and people with comorbidities.^{27, 28} The safety profile was similar to that of the seasonal influenza vaccines. Local reactions such as injection site pain, redness, and swelling, particularly with adjuvanted formulations (AS03, MF59), were the most commonly reported adverse events but were generally mild and self-limiting.²⁹ Reported systemic reactions like headache, myalgia, and fatigue were similarly transient. As most A(H5) vaccines are adjuvanted, a higher reactogenicity profile than that of unadjuvanted influenza vaccines can be expected. Older adults reported slightly higher rates of local reactogenicity. Children experienced more systemic reactions such as fever and irritability.³⁰ Individuals with underlying health conditions show comparable safety profiles to healthy adults but have higher rates of certain systemic effects.³¹ Safety data about use in pregnant or lactating individuals, and individuals with underlying health and immunocompromising conditions are limited or not available.

Immunogenicity

Immunogenicity results following 2 doses of vaccine indicate potential for moderate to strong seroconversion or seroprotection based on A(H5) antibody

3 vaccins inactivés (propagation sur œufs ou en culture cellulaire), 2 vaccins à base d'hémagglutinine recombinante et 6 vaccins à ARNm.^{20, 24} Les vaccins antigrippaux de nouvelle génération pourraient offrir une protection plus large et plus efficace contre les souches et sous-types de virus grippaux émergents.^{25, 26}

Sécurité

Au moins 32 000 personnes ont reçu un vaccin contre la grippe A(H5) actuellement approuvé dans le cadre d'essais cliniques.¹² Aucun problème grave de sécurité n'a été signalé après la vaccination. Les vaccins se sont révélés sûrs et bien tolérés par les enfants, les adultes, les personnes âgées et les personnes présentant des comorbidités.^{27, 28} Leur profil de sécurité était similaire à celui des vaccins contre la grippe saisonnière. Les réactions locales telles que douleur, rougeur ou gonflement au point d'injection, en particulier avec les formulations adjuvantes (AS03, MF59), sont les événements indésirables les plus fréquemment rapportés, mais ces réactions étaient généralement bénignes et spontanément résolutes.²⁹ Les réactions systémiques signalées, telles que maux de tête, myalgies et fatigue, étaient également transitoires. Comme la plupart des vaccins contre la grippe A(H5) sont adjuvants, on peut s'attendre à une réactogénicité plus élevée par rapport aux vaccins antigrippaux non adjuvants. Les taux de réactions locales étaient légèrement plus élevés chez les personnes âgées. Les enfants ont présenté davantage de réactions systémiques telles que fièvre et irritabilité.³⁰ Chez les personnes atteintes de pathologies sous-jacentes, les profils de sécurité étaient comparables à ceux observés chez les adultes en bonne santé, mais les taux de certains effets systémiques étaient plus élevés.³¹ Les données de sécurité chez les femmes enceintes ou allaitantes, et chez les personnes atteintes d'affections sous-jacentes ou immunodéprimées sont limitées ou indisponibles.

Immunogénicité

Les résultats d'immunogénicité après 2 doses de vaccin semblent indiquer une séroconversion/séroprotection potentielle modérée à forte sur la base des réponses en anticorps dirigés contre les

²⁴ Focosi D et al. An overview of the H5N1 mRNA vaccine pipeline. *Influenza Other Respir Viruses*. 2025;19(5):e70113. doi: 10.1111/irv.70113.

²⁵ WHO preferred product characteristics for next generation of influenza vaccines, second edition. Geneva: World Health Organization; 2025.

²⁶ Full Value of improved Influenza Vaccine Assessment (FVIVA). Geneva: World Health Organization ([https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/immunization-analysis-and-insights/vaccine-impact-value/full-value-of-improved-influenza-vaccine-assessment-\(fviva\)](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/immunization-analysis-and-insights/vaccine-impact-value/full-value-of-improved-influenza-vaccine-assessment-(fviva))).

²⁷ Watson-Jones D et al. High prevalence and incidence of human papillomavirus in a cohort of healthy young African female subjects. *Sex Transm Infect*. 2013;89(5):358–65. doi: 10.1136/sextrans-2012-050685.

²⁸ Peterson J et al. Multicenter, placebo-controlled study to evaluate safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of an adjuvanted cell culture-derived, H5N1 subunit influenza virus vaccine in healthy adult subjects. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(4). doi: 10.3390/vaccines10040497.

²⁹ Bernstein DI et al. Effects of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian influenza H5N1 vaccine in adults. *J Infect Dis*. 2008;197(5):667–75. doi: 10.1086/527489.

³⁰ Chanthavanich P et al. Safety, tolerability and immunogenicity of an MF59-adjuvanted, cell culture-derived, A/H5N1, subunit influenza virus vaccine: results from a dose-finding clinical trial in healthy pediatric subjects. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(7):757–64. doi: 10.1097/INF.0000000000002345.

³¹ Jelinek T et al. Safety, tolerability, and Immunogenicity of aH5N1 vaccine in adults with and without underlying medical conditions. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(5):481. doi: 10.3390/vaccines12050481.

²⁴ Focosi D et al. An overview of the H5N1 mRNA vaccine pipeline. *Influenza Other Respir Viruses*. 2025;19(5):e70113. doi: 10.1111/irv.70113.

²⁵ WHO preferred product characteristics for next generation of influenza vaccines, second edition. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2025.

²⁶ Full Value of improved Influenza Vaccine Assessment (FVIVA). Genève: Organisation mondiale de la Santé ([https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/immunization-analysis-and-insights/vaccine-impact-value/full-value-of-improved-influenza-vaccine-assessment-\(fviva\)](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/immunization-analysis-and-insights/vaccine-impact-value/full-value-of-improved-influenza-vaccine-assessment-(fviva))).

²⁷ Watson-Jones D et al. High prevalence and incidence of human papillomavirus in a cohort of healthy young African female subjects. *Sex Transm Infect*. 2013;89(5):358–65. doi: 10.1136/sextrans-2012-050685.

²⁸ Peterson J et al. Multicenter, placebo-controlled study to evaluate safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of an adjuvanted cell culture-derived, H5N1 subunit influenza virus vaccine in healthy adult subjects. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(4). doi: 10.3390/vaccines10040497.

²⁹ Bernstein DI et al. Effects of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian influenza H5N1 vaccine in adults. *J Infect Dis*. 2008;197(5):667–75. doi: 10.1086/527489.

³⁰ Chanthavanich P et al. Safety, tolerability and immunogenicity of an MF59-adjuvanted, cell culture-derived, A/H5N1, subunit influenza virus vaccine: results from a dose-finding clinical trial in healthy pediatric subjects. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(7):757–64. doi: 10.1097/INF.0000000000002345.

³¹ Jelinek T et al. Safety, tolerability, and Immunogenicity of aH5N1 vaccine in adults with and without underlying medical conditions. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(5):481. doi: 10.3390/vaccines12050481.

responses.^{32, 33} There is considerable variability in immunogenicity between vaccines and across age groups, with adjuvants such as MF59 and AS03 enhancing immune responses.^{29, 34} Immunogenicity tends to be lower in older adults.^{31, 35} Product-by-product comparisons are difficult, as vaccines are often clinically evaluated in individual studies, and different assays or immunogenicity endpoints are used across studies. In relation to cell mediated immunity, T-cell responses to A(H5) vaccines have been studied, although less extensively than humoral immunity (antibody response). Studies show that CD4+ T-cells, play a key role in supporting antibody responses after A(H5) vaccination and that CD8+ T cell responses are detectable but are generally modest unless more immunogenic vaccine platforms or adjuvanted vaccines are used.^{29, 36}

The immunogenicity licensure criteria for A(H5) vaccines can vary depending on regulatory requirements but generally focus on the haemagglutination inhibition (HI) assay or microneutralization (MN) assay results. No immune correlate of protection has been established for influenza A caused by H5 subtypes and the evaluation of A(H5) vaccines immunogenicity is largely based on metrics used for seasonal influenza vaccines, such as the ability to induce haemagglutinin antibodies at levels considered sufficient for clinical protection against infection or disease.³⁷ The correlation between immunogenicity criteria and efficacy or effectiveness for A(H5) vaccines is unknown. As of September 2025, no vaccine efficacy or effectiveness data on the use of human A(H5) vaccines are available due to limited use of the vaccine and the low circulation of the virus. Such data are unlikely to become available during the interpandemic and emergence periods. Therefore, the regulatory authorization of human A(H5) influenza vaccines relies primarily on immunogenicity and safety data.¹¹

Duration of protection

Currently available data from immunogenicity studies suggest that waning of antibody titres may occur from approximately 6 months post-primary series.^{35, 38} In rela-

virus A(H5).^{32, 33} L'immunogénicité varie considérablement selon les vaccins et les tranches d'âge; les adjuvants tels que MF59 et AS03 renforcent les réponses immunitaires;^{29, 34} et l'immunogénicité tend à être plus faible chez les personnes âgées.^{31, 35} Il est difficile de comparer les produits entre eux, car les vaccins sont souvent évalués selon des critères cliniques propres à chaque étude et les tests ou critères d'évaluation de l'immunogénicité utilisés varient aussi d'une étude à l'autre. En ce qui concerne l'immunité à médiation cellulaire, les réponses des lymphocytes T aux virus vaccinaux A(H5) ont été étudiées, mais de manière moins approfondie que l'immunité humorale (réponse en anticorps). Des études montrent que les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle clé dans le soutien des réponses humorales après la vaccination contre la grippe A(H5) et que les réponses des lymphocytes T CD8+ sont détectables, mais généralement modestes, à moins d'utiliser des plateformes de vaccins plus immunogènes ou des vaccins adjuvés.^{29, 36}

Les critères d'immunogénicité pour l'homologation des vaccins contre la grippe A(H5) peuvent varier en fonction des exigences réglementaires, mais sont généralement fondés sur les résultats des épreuves d'inhibition de l'hémagglutination (IH) ou de microneutralisation. Aucun corrélat de protection immunitaire n'a été établi pour la grippe A causée par les sous-types H5; l'évaluation de l'immunogénicité des vaccins contre la grippe A(H5) repose en grande partie sur les paramètres utilisés pour les vaccins contre la grippe saisonnière, tels que la capacité d'induire la production d'anticorps dirigés contre l'hémagglutinine virale à des niveaux jugés suffisants pour assurer une protection clinique contre l'infection ou la maladie.³⁷ La corrélation entre les critères d'immunogénicité et l'efficacité en essais cliniques ou en population des vaccins contre la grippe A(H5) n'est pas connue. En septembre 2025, aucune donnée sur l'efficacité en essais cliniques ou en population des vaccins contre la grippe humaine A(H5) n'était disponible en raison de leur utilisation limitée et de la faible circulation de ces virus. Il est peu probable que de telles données soient disponibles pendant les périodes interpandémique et d'émergence. Par conséquent, l'autorisation réglementaire des vaccins contre la grippe humaine A(H5) repose principalement sur les données d'immunogénicité et de sécurité.¹¹

Durée de la protection

Les données actuellement disponibles issues d'études d'immunogénicité indiquent que les titres d'anticorps peuvent commencer à diminuer environ 6 mois après la primovaccination.^{35, 38}

³² Song JY et al. Randomized, double-blind, multi-center, phase III clinical trial to evaluate the immunogenicity and safety of MG1109 (egg-based pre-pandemic influenza A/H5N1 vaccine) in healthy adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(5):1190–7. doi: 10.1080/21645515.2016.1263410.

³³ Wu J et al. Safety and immunogenicity of adjuvanted inactivated split-virion and whole-virion influenza A (H5N1) vaccines in children: A phase I–II randomized trial. *Vaccine.* 2010;28(38):6221–7. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.07.008.

³⁴ Vesikari T et al. Safety and immunogenicity of an MF59(®)-adjuvanted A/H5N1 pre-pandemic influenza vaccine in adults and the elderly. *Vaccine.* 2012;30(7):1388–96. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.009.

³⁵ Zhang K et al. Immunogenicity of H5N1 influenza vaccines in elderly adults: a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(2):475–84. doi: 10.1080/21645515.2020.1777822.

³⁶ Leroux-Roels I et al. Humoral and cellular immune responses to split-virion H5N1 influenza vaccine in young and elderly adults. *Vaccine.* 2009;27(49):6918–25. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.08.110.

³⁷ Cox RJ. Correlates of protection to influenza virus, where do we go from here? *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Feb;9(2):405–8. doi: 10.4161/hv.22908.

³⁸ Lazarus R et al. Antibody persistence and booster responses to split-virion H5N1 avian influenza vaccine in young and elderly adults. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165384. doi: 10.1371/journal.pone.0165384.

³² Song JY et al. Randomized, double-blind, multi-center, phase III clinical trial to evaluate the immunogenicity and safety of MG1109 (egg-based pre-pandemic influenza A/H5N1 vaccine) in healthy adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(5):1190–7. doi: 10.1080/21645515.2016.1263410.

³³ Wu J et al. Safety and immunogenicity of adjuvanted inactivated split-virion and whole-virion influenza A (H5N1) vaccines in children: A phase I–II randomized trial. *Vaccine.* 2010;28(38):6221–7. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.07.008.

³⁴ Vesikari T et al. Safety and immunogenicity of an MF59(®)-adjuvanted A/H5N1 pre-pandemic influenza vaccine in adults and the elderly. *Vaccine.* 2012;30(7):1388–96. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.009.

³⁵ Zhang K et al. Immunogenicity of H5N1 influenza vaccines in elderly adults: a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(2):475–84. doi: 10.1080/21645515.2020.1777822.

³⁶ Leroux-Roels I et al. Humoral and cellular immune responses to split-virion H5N1 influenza vaccine in young and elderly adults. *Vaccine.* 2009;27(49):6918–25. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.08.110.

³⁷ Cox RJ. Correlates of protection to influenza virus, where do we go from here? *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Feb;9(2):405–8. doi: 10.4161/hv.22908.

³⁸ Lazarus R et al. Antibody persistence and booster responses to split-virion H5N1 avian influenza vaccine in young and elderly adults. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165384. doi: 10.1371/journal.pone.0165384.

tion to cellular immunity, other studies have shown that CD4⁺ T cell responses remain robust for at least 6 months following vaccination with whole-virus³⁹ and adjuvanted vaccines. A study with an adjuvanted vaccine showed that persistence of the antibodies was observed up to 2 years after vaccination, although expectedly antibody levels decreased considerably over time.⁴⁰ Additional research is required to further understand the duration of protection conferred by A(H5) vaccination and to inform the potential need for revaccination.

Cross-reactivity

A(H5) vaccines have demonstrated varying cross-reactive immune responses to antigenically distinct viruses from different clades or sub-clades.^{41, 42} Currently, available evidence suggests that cross-reactive immunity is expected from the H5 component of the vaccine, irrespective of the neuraminidase type, unless there is substantial evolution of the H5 circulating strains.⁴³ Data, which have not yet been peer-reviewed, revealed that vaccination of 39 persons in Finland with 2-doses of an adjuvanted inactivated A(H5N8) vaccine (clade 2.3.4.4b strain A/Astrakhan/3212/2020) elicited functional antibodies against the vaccine virus and the 2 heterologous clade 2.3.4.4b strains associated with outbreaks on Finnish fur farms and dairy cattle in the United States. Among previously unvaccinated individuals, seroprotection rates by hemagglutination inhibition assay (titre $\geq 40^{44}$) were 97% (90–100%). In all those previously vaccinated against zoonotic influenza A(H5N8)-specific memory CD4⁺ T-cell responses were detectable (n=18), with ~5-fold increase in IFN- γ secretion after 2 doses. These results suggest that the vaccine is likely to provide cross-protection against circulating H5 clade 2.3.4.4b viruses.⁴⁶ Similarly, a study conducted in the Netherlands evaluated the breadth and magnitude of immune response induced by the same adjuvanted inactivated A(H5N8) vaccine (clade 2.3.4.4b

En ce qui concerne l'immunité cellulaire, d'autres études ont montré que les réponses des lymphocytes T CD4⁺ restent soutenues pendant au moins 6 mois après la vaccination avec des vaccins à virus entier³⁹ et des vaccins adjuvés. Dans une étude portant sur un vaccin adjuvé, on a pu observer la persistance d'anticorps jusqu'à 2 ans après la vaccination, même si, comme attendu, leur taux diminuait sensiblement avec le temps.⁴⁰ D'autres travaux de recherche sont nécessaires pour mieux comprendre la durée de la protection conférée par la vaccination contre la grippe A(H5) et pour déterminer la nécessité éventuelle d'une revaccination.

Réactivité croisée

Les vaccins contre la grippe A(H5) ont induit des réponses immunitaires croisées variables contre des virus distincts sur le plan antigénique appartenant à différents clades ou sous-clades.^{41, 42} Actuellement, les données disponibles suggèrent que l'immunité croisée devrait être induite par le composant H5 du virus vaccinal, quel que soit le type de neuraminidase, à moins d'une évolution substantielle des souches H5 en circulation.⁴³ Des données, qui n'ont pas encore été évaluées par les pairs, ont montré que la vaccination de 39 personnes en Finlande avec 2 doses d'un vaccin inactivé adjuvé contre la grippe A(H5N8) (clade 2.3.4.4b, souche A/Astrakhan/3212/2020) a induit la production d'anticorps fonctionnels contre le virus vaccinal et contre les 2 souches hétérologues du clade 2.3.4.4b associées à des épidémies dans des élevages d'animaux à fourrure en Finlande et de vaches laitières aux États-Unis d'Amérique. Chez les personnes non vaccinées auparavant, les taux de séroprotection mesurés par l'épreuve d'inhibition de l'hémagglutination (titre $\geq 40^{44}$) s'élevaient à 97% (90%–100%). Chez toutes les personnes précédemment vaccinées contre la grippe zoonotique au cours des années précédentes,⁴⁵ une seule dose a induit une séroprotection. Les réponses des lymphocytes T CD4⁺ mémoire spécifiques au virus A(H5N8) étaient détectables (n=18), avec une multiplication par ~5 de la sécrétion d'IFN- γ après 2 doses. Ces résultats suggèrent que le vaccin offre probablement une protection croisée contre les virus H5 du clade 2.3.4.4b en circulation.⁴⁶ De même, une étude menée aux Pays-Bas a évalué l'ampleur et l'intensité de la réponse immunitaire induite par le

³⁹ Crowe BA et al. Evaluation of the cellular immune responses induced by a non-adjuvanted inactivated whole virus A/H5N1/VN/1203 pandemic influenza vaccine in humans. *Vaccine*. 2010;29(2):166–73. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.10.065.

⁴⁰ Gillard P et al. Long-term outcome of the humoral and cellular immune response of an H5N1 adjuvanted influenza vaccine in elderly persons: 2-year follow-up of a randomised open-label study. *Trials*. 2014;15:419. doi: 10.1186/1745-6215-15-419.

⁴¹ Bihari I et al. Assessment of antigen-specific and cross-reactive antibody responses to an MF59-adjuvanted A/H5N1 prepandemic influenza vaccine in adult and elderly subjects. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(12):1943–8. doi: 10.1128/CVI.00373-12.

⁴² Khurana S et al. Licensed H5N1 vaccines generate cross-neutralizing antibodies against highly pathogenic H5N1 clade 2.3.4.4b influenza virus. *Nat Med*. 2024;30(10):2771–6. doi: 10.1038/s41591-024-03189-y.

⁴³ Nunn A et al. Avian influenza and use of the H5N1 vaccine to prevent zoonotic infection in Canada. *Can Med Assoc J*. 2025;197(21):E599–600. doi: 10.1503/cmaj.250641.

⁴⁴ A post vaccination HI titer ≥ 40 is typically accepted to correspond to a 50% or more reduction in the risk of contracting an influenza infection or influenza disease in adults and has been used as a surrogate marker of protection in the evaluation of seasonal influenza vaccines.

⁴⁵ Nine study participants had previously received 2–6 doses of A(H5N1) vaccines in 2009, 2011–2012 and/or 2018.

⁴⁶ Liedo O et al. Inactivated zoonotic influenza A(H5N8) vaccine induces robust antibody responses against recent highly pathogenic avian influenza clade 2.3.4.4b A(H5N1) viruses. *medRxiv*, 2025 (<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2025.02.12.25322044>).

³⁹ Crowe BA et al. Evaluation of the cellular immune responses induced by a non-adjuvanted inactivated whole virus A/H5N1/VN/1203 pandemic influenza vaccine in humans. *Vaccine*. 2010;29(2):166–73. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.10.065.

⁴⁰ Gillard P et al. Long-term outcome of the humoral and cellular immune response of an H5N1 adjuvanted influenza vaccine in elderly persons: 2-year follow-up of a randomised open-label study. *Trials*. 2014;15:419. doi: 10.1186/1745-6215-15-419.

⁴¹ Bihari I et al. Assessment of antigen-specific and cross-reactive antibody responses to an MF59-adjuvanted A/H5N1 prepandemic influenza vaccine in adult and elderly subjects. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(12):1943–8. doi: 10.1128/CVI.00373-12.

⁴² Khurana S et al. Licensed H5N1 vaccines generate cross-neutralizing antibodies against highly pathogenic H5N1 clade 2.3.4.4b influenza virus. *Nat Med*. 2024;30(10):2771–6. doi: 10.1038/s41591-024-03189-y.

⁴³ Nunn A et al. Avian influenza and use of the H5N1 vaccine to prevent zoonotic infection in Canada. *Can Med Assoc J*. 2025;197(21):E599–600. doi: 10.1503/cmaj.250641.

⁴⁴ Il est généralement admis qu'un titre ≥ 40 postvaccination mesuré par l'épreuve IH correspond à une réduction de 50% ou plus du risque de contracter une infection grippale ou la grippe chez les adultes. Ce titre est utilisé comme marqueur de substitution de la protection dans l'évaluation des vaccins contre la grippe saisonnière.

⁴⁵ Neuf participants de l'étude avaient déjà reçu 2 à 6 doses de vaccin contre la grippe A(H5N1) en 2009, 2011–2012 et/ou 2018.

⁴⁶ Liedo O et al. Inactivated zoonotic influenza A(H5N8) vaccine induces robust antibody responses against recent highly pathogenic avian influenza clade 2.3.4.4b A(H5N1) viruses. *medRxiv*, 2025 (<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2025.02.12.25322044>).

strain A/Astrakhan/3212/2020) in 39 laboratory employees at risk of occupational exposure (of those 39, 6 had been previously vaccinated with antigenically distinct zoonotic influenza vaccines and the others were considered naïve). The results showed strong induction of HI antibodies targeting clade 2.3.4.4b A(H5) viruses by the zoonotic influenza vaccine in naïve individuals, and all participants displayed detectable T-cell responses post-vaccination. Previously-vaccinated individuals showed broad HI reactivity across all genetic A(H5) clades.⁴⁷

Another study conducted in the Netherlands aimed to evaluate the presence of cross-reactive immune responses (both antibody and T-cell responses) targeting A(H5) clade 2.3.4.4b viruses in samples from 107 health workers (presumed immunologically naïve to circulating A(H5) influenza viruses) in August and September 2024. The results, which have not yet been peer-reviewed, showed that although A(H5)-specific HI antibodies were largely absent, abundant neuraminidase (NA) inhibiting antibodies and T cell responses against haemagglutinin and neuraminidase from influenza A(H5) viruses were observed. These responses correlated strongly with immune responses targeting an A(H1N1) seasonal influenza virus, indicating that they were likely induced by prior exposures.⁴⁸ A cross-sectional, population-based serosurvey in Canada detected that a substantial proportion of the population had pre-existing, cross-reactive anti-neuraminidase antibodies against H5N1, as reported in a recent preprint.⁴⁹

In relation to cross-reactivity to seasonal influenza vaccines, a study evaluated the humoral response elicited by vaccination with quadrivalent seasonal influenza vaccines to neutralize recent A(H5N1) viruses belonging to clades 2.3.4.4b and 2.3.2.1e, which have been responsible for human infections. Using high-throughput assay, no neutralizing antibodies were detected against these 2 A(H5N1) viruses, although a robust response was observed against a homologous seasonal A(H1N1) pdm09 virus strain included in the vaccine.⁵⁰ Similarly, a study conducted in Canada among retail workers previously vaccinated with seasonal influenza vaccines found no cross-neutralizing activity against A(H5N1) clade 2.3.4.4b virus.⁵¹ However, another study showed

même vaccin inactivé adjuvanté contre la grippe A(H5N8) (clade 2.3.4.4b, souche A/Astrakhan/3212/2020) chez 39 employés de laboratoire exposés à un risque professionnel (sur ces 39 personnes, 6 avaient précédemment reçu des vaccins contre la grippe zoonotique contenant des virus vaccinaux distincts sur le plan antigénique et les autres étaient considérés comme naïfs de vaccination). Les résultats ont montré une forte production d'anticorps ciblant les virus A(H5) du clade 2.3.4.4b (mesurés par épreuve IH) induite par le vaccin contre la grippe zoonotique chez les individus naïfs de vaccination, et tous les participants ont développé des réponses détectables des lymphocytes T après la vaccination. Chez les individus précédemment vaccinés, les épreuves IH ont montré une large réactivité contre tous les clades génétiques A(H5).⁴⁷

Une autre étude a été menée aux Pays-Bas pour évaluer les réponses immunitaires croisées (anticorps et lymphocytes T) ciblant les virus A(H5) du clade 2.3.4.4b dans des échantillons prélevés chez 107 professionnels de santé (présomés naïfs sur le plan immunologique vis-à-vis des virus grippaux A(H5) en circulation) en août et septembre 2024. Les résultats, qui n'ont pas encore fait l'objet d'une évaluation par les pairs, ont montré que les anticorps spécifiquement dirigés contre les virus A(H5) mesurés par épreuve IH étaient largement absents, mais ont révélé une abondance d'anticorps inhibiteurs de neuraminidase (NA) et une réponse des lymphocytes T contre l'hémagglutinine et la neuraminidase des virus grippaux A(H5). Ces réponses étaient fortement corrélées aux réponses immunitaires ciblant un virus de la grippe saisonnière A(H1N1), ce qui indique qu'elles ont probablement été induites par des expositions antérieures.⁴⁸ Une enquête sérologique transversale menée au Canada a révélé qu'une proportion importante de la population possédait déjà des anticorps à réaction croisée dirigés contre la neuraminidase du virus H5N1, comme indiqué dans une récente prépublication.⁴⁹

En ce qui concerne la réactivité croisée liée aux vaccins contre la grippe saisonnière, une étude a évalué la réponse humorale induite par des vaccins quadrivalents contre la grippe saisonnière face à des virus A(H5N1) récents appartenant aux clades 2.3.4.4b et 2.3.2.1e, responsables d'infections humaines. Les résultats d'un test à haut débit indiquent l'absence d'anticorps neutralisants contre ces 2 clades de virus A(H5N1), mais révèlent une forte réponse contre une souche homologue du virus de la grippe saisonnière A(H1N1)pdm09 incluse dans le vaccin.⁵⁰ De même, une étude menée au Canada auprès d'employés travaillant dans le commerce de détail vaccinés contre la grippe saisonnière n'a révélé aucune activité neutralisante croisée contre le virus A(H5N1) du clade 2.3.4.4b.⁵¹ Toutefois, une autre étude menée chez des personnes en bonne santé au

⁴⁷ Rijnink WF et al. Adjuvanted inactivated zoonotic influenza A(H5N8) vaccination induces antibody and T-cell responses to emerging HPAI clade 2.3.4.4b A(H5N1) viruses in healthcare workers. Abstract presented at ESWI2025, Valencia, 23 October 2025.

⁴⁸ Power MA et al. Seasonal influenza exposure elicits functional antibody and T-cell responses to A(H5) influenza viruses in humans. medRxiv, 2025 (<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2025.07.31.25331995>).

⁴⁹ Skowronski DM et al. Cross-reactive neuraminidase inhibition antibodies against H5N1 by consecutive influenza A imprinting cohorts of the past century: population-based serosurvey, British Columbia, Canada. medRxiv, 2025. (<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2025.09.19.25336209>).

⁵⁰ Stevenson-Leggett P et al. Investigation of influenza A(H5N1) virus neutralization by quadrivalent seasonal vaccines, United Kingdom, 2021–2024. Emerg Infect Dis. 2025;31(6). doi: 10.3201/eid3106.241796.

⁵¹ Arroyave A et al. Assessment of cross-reactive neutralizing antibodies induction against H5N1 clade 2.3.4.4b by prior seasonal influenza immunization in retail workers. Open Forum Infect Dis. 2025;12(8). doi: 10.1093/ofid/ofaf463.

⁴⁷ Rijnink WF et al. Adjuvanted inactivated zoonotic influenza A(H5N8) vaccination induces antibody and T-cell responses to emerging HPAI clade 2.3.4.4b A(H5N1) viruses in healthcare workers. Abstract presented at ESWI2025, Valencia, 23 October 2025.

⁴⁸ Power MA et al. Seasonal influenza exposure elicits functional antibody and T-cell responses to A(H5) influenza viruses in humans. medRxiv, 2025 (<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2025.07.31.25331995>).

⁴⁹ Skowronski DM et al. Cross-reactive neuraminidase inhibition antibodies against H5N1 by consecutive influenza A imprinting cohorts of the past century: population-based serosurvey, British Columbia, Canada. medRxiv, 2025. (<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2025.09.19.25336209>).

⁵⁰ Stevenson-Leggett P et al. Investigation of influenza A(H5N1) virus neutralization by quadrivalent seasonal vaccines, United Kingdom, 2021–2024. Emerg Infect Dis. 2025;31(6). doi: 10.3201/eid3106.241796.

⁵¹ Arroyave A et al. Assessment of cross-reactive neutralizing antibodies induction against H5N1 clade 2.3.4.4b by prior seasonal influenza immunization in retail workers. Open Forum Infect Dis. 2025;12(8). doi: 10.1093/ofid/ofaf463.

that memory T cells induced by prior seasonal influenza A infection cross-reacted with A(H5N1) in healthy individuals from the United Kingdom and Viet Nam.⁵² Likewise, T-cell responses to A(H5) haemagglutinin were detected in approximately half of the participants previously vaccinated against seasonal influenza and in half of those with prior infection by human subtypes of influenza.⁵³ Additional evidence is needed to determine the role of prior exposure to seasonal influenza viruses through infection, vaccination, or both in conferring protection against severe A(H5N1) disease.

Prime-boost strategies

Prime-boost vaccination strategies, in which an initial dose or doses are given to prime the immune system followed by one or more subsequent doses to boost and prolong the immune response has been shown to generate broadly protective antibody levels in humans. The induction of antibodies to booster dose(s) may be more rapid and of greater magnitude in those who had received a primary series than in vaccine-naïve participants.³⁷ However, the effect of an individual's H5 exposure history on antibody responses to subsequent H5 vaccination is poorly understood.⁵⁴ Heterologous prime-boost has been evaluated as an approach to broaden A(H5) immune responses through immunization with vaccines containing antigenically distinct haemagglutinins and/or different vaccine platforms. Heterologous boosting may provide more cross-protective immunity than homologous boosting.^{55, 56} The evidence supporting prime-boost vaccination strategies for pandemic preparedness is still limited.

Implementation considerations

Countries planning A(H5) vaccination should consider vaccine access and availability, vaccine and programme costs, public acceptance and demand, and the feasibility of service delivery strategies to reach targeted populations, along with other implementation considerations.

Access and resource use

Influenza vaccine production is concentrated in high and upper-middle income countries and there is limited

Royaume-Uni et au Vietnam a montré que les lymphocytes T mémoire induits à la suite d'une infection passée par le virus de la grippe A saisonnière réagissaient contre le virus A(H5N1).⁵² On a également observé une réponse des lymphocytes T contre l'hémagglutinine du virus A(H5) chez environ la moitié des participants précédemment vaccinés contre la grippe saisonnière et chez la moitié des participants précédemment infectés par des sous-types de virus grippaux humains.⁵³ Afin de déterminer le rôle d'une exposition antérieure aux virus de la grippe saisonnière à la suite d'une infection, d'une vaccination ou des deux, dans la protection contre une forme grave de grippe A(H5N1), des données supplémentaires sont nécessaires.

Stratégies de primovaccination-rappel

Les stratégies de primovaccination-rappel, qui consistent à administrer une ou plusieurs doses initiales pour stimuler le système immunitaire, puis une ou plusieurs doses ultérieures pour renforcer et prolonger la réponse immunitaire, se sont avérées efficaces pour générer des taux d'anticorps largement protecteurs chez les humains. L'induction d'anticorps en réponse à une ou plusieurs doses de rappel peut être plus rapide et plus importante chez les personnes qui ont reçu une primovaccination que chez celles qui ne l'ont pas reçue.³⁷ Toutefois, l'effet d'une exposition antérieure aux virus H5 sur la réponse en anticorps après une vaccination contre la grippe H5 est mal connu.⁵⁴ L'approche de la primovaccination-rappel hétérologue a été évaluée comme un moyen d'élargir la réponse immunitaire contre les virus A(H5) grâce à l'administration de vaccins contenant des hémagglutinines distinctes sur le plan antigénique et/ou à l'utilisation de différentes plateformes de vaccins. Des doses de rappel hétérologues peuvent conférer une immunité croisée plus importante que des doses de rappel homologues.^{55, 56} Les données en faveur de stratégies primovaccination-rappel pour la préparation à une pandémie sont encore limitées.

Considérations relatives à la mise en œuvre

Les pays qui prévoient de mettre en œuvre la vaccination contre la grippe A(H5) doivent prendre en compte l'accès aux vaccins et leur disponibilité, le coût des vaccins et des programmes, l'acceptation et la demande du public, ainsi que la faisabilité des stratégies de prestation de services pour atteindre les populations cibles, ainsi que d'autres considérations de mise en œuvre.

Accès et utilisation des ressources

La production de vaccins contre la grippe est concentrée dans les pays à revenu élevé et intermédiaire supérieur, et la capacité

⁵² Lee LYH et al. Memory T cells established by seasonal human influenza A infection cross-react with avian influenza A (H5N1) in healthy individuals. *J Clin Invest.* 2008;118(10):3478–90. doi: 10.1172/JCI32460.

⁵³ Goy K et al. Heterosubtypic T-cell responses against avian influenza H5 haemagglutinin are frequently detected in individuals vaccinated against or previously infected with human subtypes of influenza. *Influenza Other Respir Viruses.* 2008;2(4):115–25. doi: 10.1111/j.1750-2659.2008.00046.x.

⁵⁴ Wang J et al. Broadly reactive IgG responses to heterologous H5 prime-boost influenza vaccination are shaped by antigenic relatedness to priming strains. In: Rappuoli R, editor. *mBio.* 2021;12(4):e0044921. doi: 10.1128/mBio.00449-21.

⁵⁵ Khurana S et al. Heterologous prime-boost vaccination with MF59-adjuvanted H5 vaccines promotes antibody affinity maturation towards the hemagglutinin HA1 domain and broad H5N1 cross-clade neutralization. In: Gray CM, editor. *PLoS One.* 2014;9(4):e95496. doi: 10.1371/journal.pone.0095496.

⁵⁶ Levine MZ et al. Heterologous prime-boost with A(H5N1) pandemic influenza vaccines induces broader cross-clade antibody responses than homologous prime-boost. *NPJ Vaccines.* 2019;4(1). doi: 10.1038/s41541-019-0114-8.

⁵² Lee LYH et al. Memory T cells established by seasonal human influenza A infection cross-react with avian influenza A (H5N1) in healthy individuals. *J Clin Invest.* 2008;118(10):3478–90. doi: 10.1172/JCI32460.

⁵³ Goy K et al. Heterosubtypic T-cell responses against avian influenza H5 haemagglutinin are frequently detected in individuals vaccinated against or previously infected with human subtypes of influenza. *Influenza Other Respir Viruses.* 2008;2(4):115–25. doi: 10.1111/j.1750-2659.2008.00046.x.

⁵⁴ Wang J et al. Broadly reactive IgG responses to heterologous H5 prime-boost influenza vaccination are shaped by antigenic relatedness to priming strains. In: Rappuoli R, editor. *mBio.* 2021;12(4):e0044921. doi: 10.1128/mBio.00449-21.

⁵⁵ Khurana S et al. Heterologous prime-boost vaccination with MF59-adjuvanted H5 vaccines promotes antibody affinity maturation towards the hemagglutinin HA1 domain and broad H5N1 cross-clade neutralization. In: Gray CM, editor. *PLoS One.* 2014;9(4):e95496. doi: 10.1371/journal.pone.0095496.

⁵⁶ Levine MZ et al. Heterologous prime-boost with A(H5N1) pandemic influenza vaccines induces broader cross-clade antibody responses than homologous prime-boost. *NPJ Vaccines.* 2019;4(1). doi: 10.1038/s41541-019-0114-8.

production capacity for A(H5) vaccines during the interpandemic and emergence periods.⁵⁷ At least 30 countries have secured access to human A(H5) and/or pandemic influenza vaccines.^{48, 58, 59} The Pandemic Influenza Preparedness (PIP) Framework, established in 2011 by unanimous agreement of WHO Member States, provides a holistic approach to pandemic influenza preparedness and response, including an access and benefit-sharing mechanism. In addition to securing equitable access to medical countermeasures in the event of an influenza pandemic, the PIP Framework allows WHO to secure access to vaccines for the interpandemic and emergence periods for LMICs.

Modelling efforts examining A(H5) vaccination strategies have primarily focused on their potential to prevent or delay the onset of an influenza pandemic.^{61–63} Future modelling could evaluate and compare the costs and benefits of different measures and determine the cost-effectiveness of A(H5) vaccination strategies for the interpandemic and emergence periods.

Feasibility and acceptability

Data on the feasibility of implementing and the acceptability of human influenza A(H5) vaccines are scarce, with none available from low- and middle-income settings.

As of September 2025, 4 countries – Finland, Netherlands, Portugal and Canada – have initiated human A(H5) vaccination with H5N1 (clade 2.3.4.4b) or H5N8 (clade 2.3.4.4b) vaccine, focusing on populations at occupational risk of exposure. At least 10 countries and/or regional entities have issued policy recommendations for the use of human A(H5) vaccines during interpandemic and emergence periods, as follows: in 2013, New Zealand;⁶⁴ in 2019, the Kingdom of Saudi Arabia;⁶⁵

de production des vaccins contre la grippe A(H5) est limitée pendant les périodes interpandémique et d'émergence.⁵⁷ Au moins 30 pays ont obtenu l'accès aux vaccins contre la grippe humaine A(H5) et/ou contre la grippe pandémique.^{48, 58, 59} Le Cadre de préparation en cas de grippe pandémique (PIP),⁶⁰ établi en 2011 par accord unanime des États Membres de l'OMS, offre une approche globale de la préparation et de la riposte à la grippe pandémique, qui prévoit notamment un mécanisme d'accès et de partage des avantages. En plus d'assurer un accès équitable aux contre-mesures médicales en cas de pandémie de grippe, le Cadre PIP permet à l'OMS de garantir l'accès aux vaccins pendant les périodes interpandémique et d'émergence pour les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Les travaux de modélisation des stratégies de vaccination contre la grippe A(H5) ont principalement porté sur leur capacité à prévenir ou à retarder l'apparition d'une pandémie de grippe.^{61–63} À l'avenir, la modélisation pourrait être utilisée pour évaluer et comparer les coûts et les avantages des différentes mesures et pour déterminer le rapport coût-efficacité des stratégies de vaccination contre la grippe A(H5) pendant les périodes interpandémique et d'émergence.

Faisabilité et acceptabilité

Les données sur la faisabilité de la mise en œuvre et l'acceptabilité des vaccins contre la grippe humaine A(H5) sont rares, et même inexistantes dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

En septembre 2025, 4 pays – le Canada, la Finlande, les Pays-Bas et le Portugal – ont lancé la vaccination contre la grippe humaine A(H5) avec le vaccin contre les virus H5N1 (clade 2.3.4.4b) ou H5N8 (clade 2.3.4.4b), en ciblant les populations exposées à un risque professionnel. Au moins 10 pays et/ou entités régionales ont publié des recommandations stratégiques concernant l'utilisation des vaccins contre la grippe humaine A(H5) pendant les périodes interpandémique et d'émergence, notamment: la Nouvelle-Zélande⁶⁴ en 2013; le Royaume d'Arabie saoudite⁶⁵ en

⁵⁷ Taaffe J et al. Global production capacity of seasonal and pandemic influenza vaccines in 2023. *Vaccine*. 2025;51:126839. doi: 10.1016/j.vaccine.2025.126839.

⁵⁸ UK secures H5 influenza vaccine to boost pandemic preparedness. UK Health Security Agency; 3 December 2024 (<https://www.gov.uk/government/news/uk-secures-h5-influenza-vaccine-to-boost-pandemic-preparedness>).

⁵⁹ Commission secures access to 665 000 doses of zoonotic influenza vaccines. European Commission Health Emergency Preparedness and Response Authority; 2024 (https://health.ec.europa.eu/latest-updates/commission-secures-access-665000-doses-zoonotic-influenza-vaccines-2024-06-11_en).

⁶⁰ Pandemic influenza preparedness framework. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://www.who.int/initiatives/pandemic-influenza-preparedness-framework>).

⁶¹ Longini IM et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science*. 2005;309(5737):1083–7. doi: 10.1126/science.1115717.

⁶² Halder N et al. A model-based economic analysis of pre-pandemic influenza vaccination cost-effectiveness. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):266. doi: 10.1186/1471-2334-14-266.

⁶³ Sander B et al. Economic evaluation of influenza pandemic mitigation strategies in the United States using a stochastic microsimulation transmission model. *Value in Health*. 2009;12(2):226–33. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00437.x.

⁶⁴ Ministry of Health. National Health Emergency Plan – H5N1 Pre-Pandemic Vaccine Usage Policy, revised 2013. Wellington; 2013 (<https://www.health.govt.nz/publications/national-health-emergency-plan-h5n1-pre-pandemic-vaccine-usage-policy>).

⁶⁵ National Plan for Therapeutic and Preventive Measures for Avian Influenza of Animal Origin. Ministry of Health of the Kingdom of Saudi Arabia; 2019 (<https://www.moh.gov.sa/en/Ministry/About/Health%20Policies/028.pdf>).

⁵⁷ Taaffe J et al. Global production capacity of seasonal and pandemic influenza vaccines in 2023. *Vaccine*. 2025;51:126839. doi: 10.1016/j.vaccine.2025.126839.

⁵⁸ UK secures H5 influenza vaccine to boost pandemic preparedness. UK Health Security Agency; 3 December 2024 (<https://www.gov.uk/government/news/uk-secures-h5-influenza-vaccine-to-boost-pandemic-preparedness>).

⁵⁹ Commission secures access to 665 000 doses of zoonotic influenza vaccines. European Commission Health Emergency Preparedness and Response Authority; 2024 (https://health.ec.europa.eu/latest-updates/commission-secures-access-665000-doses-zoonotic-influenza-vaccines-2024-06-11_en).

⁶⁰ Pandemic influenza preparedness framework. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2011 (<https://www.who.int/initiatives/pandemic-influenza-preparedness-framework>).

⁶¹ Longini IM et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science*. 2005;309(5737):1083–7. doi: 10.1126/science.1115717.

⁶² Halder N et al. A model-based economic analysis of pre-pandemic influenza vaccination cost-effectiveness. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):266. doi: 10.1186/1471-2334-14-266.

⁶³ Sander B et al. Economic evaluation of influenza pandemic mitigation strategies in the United States using a stochastic microsimulation transmission model. *Value in Health*. 2009;12(2):226–33. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00437.x.

⁶⁴ Ministry of Health. National Health Emergency Plan – H5N1 Pre-Pandemic Vaccine Usage Policy, revised 2013. Wellington; 2013 (<https://www.health.govt.nz/publications/national-health-emergency-plan-h5n1-pre-pandemic-vaccine-usage-policy>).

⁶⁵ National Plan for Therapeutic and Preventive Measures for Avian Influenza of Animal Origin. Ministry of Health of the Kingdom of Saudi Arabia; 2019 (<https://www.moh.gov.sa/en/Ministry/About/Health%20Policies/028.pdf>).

in 2023, Finland;⁶⁶ in 2024, Austria⁶⁷ and Ireland;^{68, 69} and in 2025, the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC);⁷⁰ Canada;⁷¹ Chile,^{72, 73} France⁷⁴ and Portugal.⁷⁵

The perceived benefit-risk balance of human A(H5) vaccination is likely to differ between countries with animal cases but no reported human A(H5) cases and those where human cases have occurred/are occurring. Surveys conducted in 2009 in the Netherlands,⁷⁶ in health workers in Hong Kong⁷⁷ and health workers in the United Kingdom⁷⁸ reported variability on the willingness to accept vaccination in the interpandemic and emergence periods. Prior seasonal influenza vaccination and perceived personal risk were key factors associated with increased likelihood of (H5) vaccine acceptance. The findings of a survey conducted in 2024 in the United States among laboratory workers who work with highly pathogenic avian influenza viruses⁷⁹ suggested that perceived occupational risk and role-

2019; la Finlande⁶⁶ en 2023; l'Autriche⁶⁷ et l'Irlande,^{68, 69} en 2024; et le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC),⁷⁰ le Canada,⁷¹ le Chili,⁷²⁻⁷³ la France⁷⁴ et le Portugal⁷⁵ en 2025.

L'équilibre perçu entre les avantages et les risques de la vaccination contre la grippe humaine A(H5) est susceptible de varier entre les pays ayant enregistré des cas chez les animaux, mais pas chez les humains et ceux qui ont enregistré ou enregistrent actuellement des cas chez les humains. Des enquêtes menées en 2009 aux Pays-Bas⁷⁶ et auprès d'agents de santé à Hong Kong⁷⁷ et au Royaume-Uni⁷⁸ ont révélé des variations dans la volonté d'accepter la vaccination pendant les périodes interpan-démique et d'émergence. Les antécédents de vaccination contre la grippe saisonnière et le risque personnel perçu étaient des facteurs clés associés à une probabilité accrue d'acceptation du vaccin contre la grippe (H5). Les résultats d'une enquête menée en 2024 aux États-Unis d'Amérique auprès d'employés de laboratoires travaillant avec des virus de la grippe aviaire hautement pathogènes⁷⁹ semblent indiquer que le risque professionnel

⁶⁶ Virkku A et al. Lintuinfuenssarokotukset Suomessa Suosituksen perusteet ja rokotusten kohderyhmät (in Finnish) [Avian influenza vaccinations in Finland: basis for the recommendation and target groups for vaccination]. Helsinki: Finnish Institute for Health and Welfare; 2024 (<https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-408-333-1>).

⁶⁷ Bereitstellung von Impfstoffen gegen aviäre Influenza (Vogelgrippe) (in German) [Provision of vaccines against avian influenza (bird flu)]. Vienna: Ministry of Social Affairs; 2025 (<https://www.aekooe.at/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=16878&token=738622328f0989468a4d66911347ab1a95c5dc5b>).

⁶⁸ Avian influenza vaccine recommendations. National Immunisation Advisory Committee, Royal College of Physicians of Ireland. 20 December 2024 (https://www.hiqa.ie/sites/default/files/NIAC/Recommendations_and_Advice/2024/2024.12.20_NIAC_recommendations_re_Avian_influenza_vaccine.pdf).

⁶⁹ Concluded that insufficient evidence to recommend routine A(H5) vaccination to individuals at risk of occupational exposure to avian influenza viruses.

⁷⁰ Alvarez J et al. Preparedness, prevention and control related to zoonotic avian influenza. EFSA Journal. 2025;23(1) (<http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2025.9191>).

⁷¹ Public Health Agency of Canada. Preliminary guidance on human vaccination against avian influenza in a non-pandemic context as of December 2024. Ottawa; National Advisory Committee on Immunization; 2025 (<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-summary-rapid-response-preliminary-guidance-human-vaccination-avian-influenza-non-pandemic-december-2024/naci-statement-2025-02-19.pdf>).

⁷² Ríos Orellana I. Reevaluación de la recomendación del CAVEI sobre vacunación contra influenza aviar por virus influenza A (H5N1) para el año 2025 (in Spanish) [Reassessment of the CAVEI recommendation on vaccination against avian influenza caused by influenza A (H5N1) virus for the year 2025]. Revista chilena de infectología. 2025;42(3):325–6 (http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182025000300325&lng=en&nrm=iso&tlng=en).

⁷³ Decision not to implement zoonotic influenza vaccination.

⁷⁴ Haute Autorité de santé (HAS, French National Authority for Health). Grippe zoonotique H5N1 – Stratégie vaccinale en situation pré-pandémique [Internet] (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3599828/fr/grippe-zoonotique-h5n1).

⁷⁵ Direção-Geral da Saúde. NORMA N.º 004/2025 DE 07/03/2025. Vacinação contra a Gripe Zoonótica – Acesso à Reserva Estratégica Nacional de vacina contra a Gripe Zoonótica (in Portuguese) [Vaccination against zoonotic influenza – access to the National Strategic Reserve of Vaccine Against Zoonotic Influenza]. Lisbon; 2025 (<https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042025-de-07032025-vacinacao-contra-a-gripe-zoonotica-acesso-a-reserva-estrategica-nacional-de-vacina-contra-a-gripe-zoonotica-pdf.aspx>).

⁷⁶ Zijtregtop EAM et al. Which factors are important in adults' uptake of a (pre)pandemic influenza vaccine? Vaccine. 2009;28(1):207–27. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.09.099.

⁷⁷ Chor JSY et al. Willingness of Hong Kong healthcare workers to accept pre-pandemic influenza vaccination at different WHO alert levels: two questionnaire surveys. BMJ. 2009;339. doi: 10.1136/bmj.b3391.

⁷⁸ Pareek M et al. Willingness of healthcare workers to accept voluntary stockpiled H5N1 vaccine in advance of pandemic activity. Vaccine [Internet]. 2009 Feb;27(8):1242–7. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.12.006.

⁷⁹ Russell KE et al. Evaluating interest in an influenza A(H5N1) vaccine among laboratory workers who work with highly-pathogenic avian influenza viruses in the United States. Vaccine. 2018;36(2):306–12. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.10.104.

⁶⁶ Virkku A et al. Lintuinfuenssarokotukset Suomessa Suosituksen perusteet ja rokotusten kohderyhmät (in Finnish) [Avian influenza vaccinations in Finland: basis for the recommendation and target groups for vaccination]. Helsinki: Finnish Institute for Health and Welfare; 2024 (<https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-408-333-1>).

⁶⁷ Bereitstellung von Impfstoffen gegen aviäre Influenza (Vogelgrippe) (in German) [Provision of vaccines against avian influenza (bird flu)]. Vienna: Ministry of Social Affairs; 2025 (<https://www.aekooe.at/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=16878&token=738622328f0989468a4d66911347ab1a95c5dc5b>).

⁶⁸ Avian influenza vaccine recommendations. National Immunisation Advisory Committee, Royal College of Physicians of Ireland. 20 December 2024 (https://www.hiqa.ie/sites/default/files/NIAC/Recommendations_and_Advice/2024/2024.12.20_NIAC_recommendations_re_Avian_influenza_vaccine.pdf).

⁶⁹ A conclu que les données probantes étaient insuffisantes pour recommander la vaccination systématique contre la grippe A(H5) aux personnes présentant un risque d'exposition professionnelle aux virus de la grippe aviaire.

⁷⁰ Alvarez J et al. Preparedness, prevention and control related to zoonotic avian influenza. EFSA Journal. 2025;23(1) (<http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2025.9191>).

⁷¹ Public Health Agency of Canada. Preliminary guidance on human vaccination against avian influenza in a non-pandemic context as of December 2024. Ottawa; National Advisory Committee on Immunization; 2025 (<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-summary-rapid-response-preliminary-guidance-human-vaccination-avian-influenza-non-pandemic-december-2024/naci-statement-2025-02-19.pdf>).

⁷² Ríos Orellana I. Reevaluación de la recomendación del CAVEI sobre vacunación contra influenza aviar por virus influenza A (H5N1) para el año 2025 (in Spanish) [Reassessment of the CAVEI recommendation on vaccination against avian influenza caused by influenza A (H5N1) virus for the year 2025]. Revista chilena de infectología. 2025;42(3):325–6 (http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182025000300325&lng=en&nrm=iso&tlng=en).

⁷³ A décidé de ne pas mettre en œuvre la vaccination contre la grippe zoonotique.

⁷⁴ Haute Autorité de santé (HAS, French National Authority for Health). Grippe zoonotique H5N1 – Stratégie vaccinale en situation pré-pandémique [Internet] (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3599828/fr/grippe-zoonotique-h5n1).

⁷⁵ Direção-Geral da Saúde. NORMA N.º 004/2025 DE 07/03/2025. Vacinação contra a Gripe Zoonótica – Acesso à Reserva Estratégica Nacional de vacina contra a Gripe Zoonótica (in Portuguese) [Vaccination against zoonotic influenza – access to the National Strategic Reserve of Vaccine Against Zoonotic Influenza]. Lisbon; 2025 (<https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042025-de-07032025-vacinacao-contra-a-gripe-zoonotica-acesso-a-reserva-estrategica-nacional-de-vacina-contra-a-gripe-zoonotica-pdf.aspx>).

⁷⁶ Zijtregtop EAM et al. Which factors are important in adults' uptake of a (pre)pandemic influenza vaccine? Vaccine. 2009;28(1):207–27. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.09.099.

⁷⁷ Chor JSY et al. Willingness of Hong Kong healthcare workers to accept pre-pandemic influenza vaccination at different WHO alert levels: two questionnaire surveys. BMJ. 2009;339. doi: 10.1136/bmj.b3391.

⁷⁸ Pareek M et al. Willingness of healthcare workers to accept voluntary stockpiled H5N1 vaccine in advance of pandemic activity. Vaccine [Internet]. 2009 Feb;27(8):1242–7. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.12.006.

⁷⁹ Russell KE et al. Evaluating interest in an influenza A(H5N1) vaccine among laboratory workers who work with highly-pathogenic avian influenza viruses in the United States. Vaccine. 2018;36(2):306–12. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.10.104.

specific exposure significantly influence vaccine acceptance.

In Finland, A(H5) vaccination was initiated in July 2024 for individuals in high-risk groups following a surge of animal cases of A(H5) in fur farms – including employees of fur and poultry farms, veterinarians and bird ringers – achieving vaccination coverage lower than 10%.⁸⁰ A study conducted in November–December 2024 in Finland to gather insights into the experiences and perceptions of persons in these risk groups highlighted the need to consider risk groups' perceptions of zoonotic influenza, as there was notable uncertainty regarding its seriousness and the potential human health implications. The study also emphasized the importance of coordinated communication efforts among various stakeholders and the value of applying behavioral research to guide the design and implementation of vaccination campaigns.^{81, 82} WHO has published practical tools and guidance on the behavioural and social drivers of influenza vaccination that may be adapted in order to better understand and address the causes of low uptake of human A(H5) vaccination.⁸³

Since April 2025, the Netherlands has offered A(H5) vaccination to laboratory workers who work with A(H5) viruses or who are involved in processing clinical samples from suspected human cases. In June 2025, Portugal started A(H5) vaccination that targeted workers belonging to rapid response teams for zoonotic influenza outbreaks in animals, and laboratory workers involved in the collection, handling and analysis of samples potentially contaminated with zoonotic influenza viruses.⁷³ In August 2025, Portugal expanded the eligible groups for vaccination to include workers from wildlife recovery centers and in municipal or city council veterinary services who have direct contact with sick or dead birds.⁸⁴ In July 2025, several provinces and territories in Canada began A(H5) vaccination targeting laboratory workers and individuals in the agriculture sector

perçu et l'exposition spécifique au poste occupé influencent significativement l'acceptation du vaccin.

En Finlande, la vaccination contre la grippe A(H5) a été lancée en juillet 2024 pour les personnes appartenant à des groupes à haut risque à la suite d'une recrudescence des cas de grippe animale A(H5) dans des élevages d'animaux à fourrure, notamment les employés des élevages d'animaux à fourrure et de volailles, les vétérinaires et les bagueurs d'oiseaux; le taux de couverture vaccinale était inférieur à 10%.⁸⁰ Une étude menée en novembre-décembre 2024 en Finlande pour recueillir des informations sur l'expérience et la perception des personnes appartenant à ces groupes à risque a souligné la nécessité de prendre en compte les perceptions au sein des groupes à risque de grippe zoonotique, car il existait une incertitude notable quant à sa gravité et aux implications potentielles pour la santé humaine. L'étude a également souligné l'importance d'une communication coordonnée entre les différentes parties prenantes et l'intérêt d'appliquer la recherche comportementale pour guider la conception et la mise en œuvre des campagnes de vaccination.^{81, 82} L'OMS a publié des outils pratiques et des orientations sur les facteurs comportementaux et sociaux de la vaccination contre la grippe, qui peuvent être adaptés afin de mieux comprendre et traiter les causes de la faible couverture vaccinale contre la grippe humaine A(H5).⁸³

Depuis avril 2025, les Pays-Bas proposent la vaccination contre la grippe A(H5) aux employés de laboratoire qui travaillent avec des virus A(H5) ou qui manipulent des échantillons cliniques provenant de cas humains suspects. En juin 2025, le Portugal a lancé la vaccination contre la grippe A(H5) en ciblant les équipes d'intervention rapide en cas d'épidémie de grippe zoonotique chez les animaux, et les employés de laboratoire impliqués dans la collecte, la manipulation et l'analyse d'échantillons potentiellement contaminés par des virus grippaux zoonotiques.⁷³ En août 2025, le Portugal a élargi les groupes éligibles à la vaccination afin d'inclure les employés des centres de récupération de la faune sauvage et des services vétérinaires municipaux ou régionaux qui sont en contact direct avec des oiseaux malades ou morts.⁸⁴ En juillet 2025, plusieurs provinces et territoires du Canada ont commencé la vaccination contre la grippe A(H5) en ciblant les employés de laboratoire et les

⁸⁰ Vaccinations recorded in the Finnish Vaccination Register. Helsinki; Finnish Institute for Health and Welfare; 2025 (https://sampo.thl.fi/pivot/prod/en/vaccreg/uptake/fact_uptake).

⁸¹ Härmä V, Palsola M. THL-blogi. 2025. Toimiva rokotuskampanja edellyttää yhteistyötä ja vuorovaikutusta kohderyhmien kanssa - THL-blogi (in Finnish) [A successful vaccination campaign requires collaboration and interaction with target groups – THL Blog]. (<https://blogi.thl.fi/toimiva-rokotuskampanja-edellyttaa-yhteistyota-ja-vuorovaikutusta-kohderyhmien-kanssa/>).

⁸² Härmä V et al. Selvitys lintuinfluenssarokotuksiin liittyvistä asenteista rokotuskampanjan tueksi: laadullinen tutkimus lintuinfluenssan riskiryhmään kuuluvien rokotushalukkuudesta. Tutkimuksesta tiivistä (in Finnish) [Survey on attitudes related to avian influenza vaccination to support the vaccination campaign: a qualitative study on the willingness to vaccinate among those in the avian influenza risk group. Research Brief]. Helsinki: Finnish Institute for Health and Welfare; 2025 (<https://www.julkari.fi/handle/10024/150897>).

⁸³ Behavioural and social drivers of influenza vaccination: tools and practical guidance for achieving high uptake. Geneva: World Health Organization; 2025 (<https://iris.who.int/handle/10665/382234>).

⁸⁴ Direção-Geral da Saúde. NORMA N.º 004/2025 atualização 21/08/2025. Vacinação contra a Gripe Zoonótica – Acesso à Reserva Estratégica Nacional de vacina contra a Gripe Zoonótica (in Portuguese) [Vaccination against zoonotic influenza – access to the National Strategic Reserve of Vaccine Against Zoonotic Influenza. Update August 2025]. Lisbon; 2025 (<https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042025-de-07032025-atualizada-a-21082025-vacinacao-contra-a-gripe-zoonotica--acesso-a-reserva-estrategica-nacional-de-vacina-contra-a-gripe-zoonotica.aspx>).

⁸⁰ Vaccinations recorded in the Finnish Vaccination Register. Helsinki; Finnish Institute for Health and Welfare; 2025 (https://sampo.thl.fi/pivot/prod/en/vaccreg/uptake/fact_uptake).

⁸¹ Härmä V, Palsola M. THL-blogi. 2025. Toimiva rokotuskampanja edellyttää yhteistyötä ja vuorovaikutusta kohderyhmien kanssa - THL-blogi (in Finnish) [A successful vaccination campaign requires collaboration and interaction with target groups – THL Blog]. (<https://blogi.thl.fi/toimiva-rokotuskampanja-edellyttaa-yhteistyota-ja-vuorovaikutusta-kohderyhmien-kanssa/>).

⁸² Härmä V et al. Selvitys lintuinfluenssarokotuksiin liittyvistä asenteista rokotuskampanjan tueksi: laadullinen tutkimus lintuinfluenssan riskiryhmään kuuluvien rokotushalukkuudesta. Tutkimuksesta tiivistä (in Finnish) [Survey on attitudes related to avian influenza vaccination to support the vaccination campaign: a qualitative study on the willingness to vaccinate among those in the avian influenza risk group. Research Brief]. Helsinki: Finnish Institute for Health and Welfare; 2025 (<https://www.julkari.fi/handle/10024/150897>).

⁸³ Behavioural and social drivers of influenza vaccination: tools and practical guidance for achieving high uptake. Geneva: World Health Organization; 2025 (<https://iris.who.int/handle/10665/382234>).

⁸⁴ Direção-Geral da Saúde. NORMA N.º 004/2025 atualização 21/08/2025. Vacinação contra a Gripe Zoonótica – Acesso à Reserva Estratégica Nacional de vacina contra a Gripe Zoonótica (in Portuguese) [Vaccination against zoonotic influenza – access to the National Strategic Reserve of Vaccine Against Zoonotic Influenza. Update August 2025]. Lisbon; 2025 (<https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042025-de-07032025-atualizada-a-21082025-vacinacao-contra-a-gripe-zoonotica--acesso-a-reserva-estrategica-nacional-de-vacina-contra-a-gripe-zoonotica.aspx>).

involved in necropsies or overseeing multiple culling operations⁶⁹ and have developed public-facing guidance documents along with other related communication materials.⁸⁵

WHO recommendations

The following considerations apply to all of the recommendations that follow:

- The updated recommendations are not product specific.
- WHO acknowledges that countries may have limited access to licensed human influenza A(H5) vaccines during the interpandemic and emergence periods.
- WHO emphasizes that influenza A(H5) vaccination is complementary to and does not replace other protective measures, including the use of personal protective equipment and the prophylactic or post-exposure use of licensed antiviral medications.⁸⁶

Recommendation 1. Countries should consider issuing recommendations on the use of available licensed human influenza A(H5) vaccine(s) for the interpandemic and emergence periods based on their public health priorities.

Recommendation 2. The following factors should be considered by national authorities when deciding whether to use available licensed human A(H5) vaccines during interpandemic and emergence periods (Table 1). These factors should be considered in combination, rather than individually.

personnes du secteur agricole impliquées dans les autopsies ou la supervision de multiples opérations d’abattage⁶⁹ et ont élaboré des documents d’orientation destinés au public ainsi que d’autres supports de communication connexes.⁸⁵

Recommandations de l’OMS

Les considérations ci-dessous s’appliquent à toutes les recommandations qui suivent:

- Les recommandations mises à jour ne sont pas spécifiques à un produit.
- L’OMS reconnaît que les pays peuvent avoir un accès limité aux vaccins homologués contre la grippe humaine A(H5) pendant les périodes interpandémique et d’émergence.
- L’OMS souligne que la vaccination contre la grippe A(H5) vient compléter, mais ne remplace pas les autres mesures de protection, notamment le port d’un équipement de protection individuelle et l’utilisation prophylactique ou postexposition de médicaments antiviraux homologués.⁸⁶

Recommandation 1. Les pays devraient envisager de publier des recommandations sur l’utilisation des vaccins homologués contre la grippe humaine A(H5) disponibles pendant les périodes interpandémique et d’émergence, en fonction de leurs priorités en matière de santé publique.

Recommandation 2. Les autorités nationales devraient tenir compte des facteurs suivants lorsqu’elles décident d’utiliser ou non les vaccins homologués contre la grippe humaine A(H5) disponibles pendant les périodes interpandémique et d’émergence (Tableau 1). Ces facteurs doivent être pris en considération ensemble, plutôt que séparément.

Table 1 **Factors to consider when deciding whether to use human A(H5) vaccines during interpandemic and emergence periods**
Tableau 1 **Facteurs à prendre en considération dans la décision d'utiliser ou non des vaccins contre la grippe humaine A(H5) pendant les périodes interpandémique et d'émergence**

Factors – Facteurs	Considerations – Considérations
Animal – Animal	• Proportion of affected animals in a geographic area, increase in the number of animal species infected, the extent of detection in these animals, and the use of response measures to prevent the spread of the virus – Proportion d’animaux touchés dans une zone géographique, augmentation du nombre d’espèces animales infectées, ampleur de la détection chez ces animaux, et utilisation de mesures de riposte pour prévenir la propagation du virus. • Zoonotic risk from, for example, poultry, dairy cattle, swine, or other animals that might increase the risk of exposure to humans at the animal/human interface – Risque zoonotique provenant, par exemple, de volailles, de vaches laitières, de porcs ou d’autres animaux susceptibles d’augmenter le risque d’exposition des humains à l’interface animal/humain.
Human – Humain	• Number of detected human cases and the epidemiological trends (e.g. increasing case counts, demographics) of infections – Nombre de cas humains détectés et tendances épidémiologiques des infections (p. ex., augmentation du nombre de cas, données démographiques). • Source(s) of infection among the human cases (e.g. zoonotic, unknown, or possible human-to-human transmission) and conditions of suspected infection (e.g. during handling of infected animals, culling, disinfection procedures) – Source(s) de l’infection chez les cas humains (p. ex., zoonose, transmission inconnue ou éventuelle transmission interhumaine) et circonstances de l’infection présumée (p. ex., manipulation/abattage d’animaux infectés, procédures de désinfection). • Demographic characteristics and severity of human cases – Caractéristiques démographiques et sévérité des cas humains.
Virological – Virologique	• Circulating clade and matching with available A(H5) vaccine(s) – Clade en circulation et correspondance avec le(s) vaccin(s) contre la grippe A(H5) disponible(s). • Detection and characterization of mutations that could increase the risk of human infection, transmission, and/or severe disease – Détection et caractérisation des mutations pouvant augmenter le risque d’infection, de transmission et/ou de maladie grave chez l’humain.

⁸⁵ SAGE, 22–25 September 2025 meeting slide decks. Geneva: World Health Organization; 2025 (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Greenbook_Sept2025.pdf).
⁸⁶ Clinical practice guidelines for influenza. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240097759>).
⁸⁵ SAGE 22-25 September 2025 meeting slide decks. Geneva: World Health Organization; 2025 (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Greenbook_Sept2025.pdf).
⁸⁶ Clinical practice guidelines for influenza. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2024 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240097759>).

Recommendation 3. The primary objective for the potential use of currently licensed influenza A(H5) vaccines for the interpandemic and emergence periods should be the prevention of severe disease and death in individuals at higher risk of infection with influenza A(H5) viruses.

Recommendation 4. On the basis of existing epidemiological data, countries should consider the use of licensed human influenza A(H5) vaccines during the interpandemic and emergence periods for the following groups, based on their risk of exposure:

- laboratory workers who handle influenza A(H5) viruses (including laboratory workers who manipulate or culture these viruses);
- first responders to influenza A(H5) outbreaks in animals – especially people involved in handling, culling and disposing of infected animals (or animals suspected of being infected) or cleaning of the environment where such animals are kept;
- people with ongoing contact with animals or their environments in geographical areas where animal/human A(H5) infections have been reported; these could include individuals routinely, occupationally or otherwise exposed to animals, their secretions or contaminated environments, such as poultry/farm workers, veterinarians, zookeepers, backyard bird flock owners, live bird market vendors, and people with recreational exposure to animals (e.g. hunters, wild bird watchers);
- health workers who evaluate and manage suspected or confirmed human influenza A(H5) cases in designated outpatient or inpatient referral facilities, including potential vaccinators of humans.

Given the current low risk of infection among the general population, A(H5) vaccination is currently not recommended for the general public.

Recommendation 5. The following decision-aid matrix (Table 2) aims to assist countries in determining their approaches to human A(H5) vaccination in different epidemiological scenarios during the interpandemic and emergence periods.

The first column of the matrix outlines 4 potential epidemiological scenarios, with 2 corresponding to the interpandemic period and 2 to the emergence period, while the first row lists the groups at risk of exposure for whom the use of licensed influenza A(H5) vaccines may be considered (as described in Recommendation 4). However, the appropriate A(H5) vaccination approach will depend on the country context, including the available supply of vaccine and other medical countermeasures such as antivirals, and the factors outlined in Table 1.

Evidence gaps and research priorities

Various efforts have sought to identify existing evidence and knowledge gaps related to influenza A(H5)

Recommendation 3. L'objectif principal de l'utilisation éventuelle des vaccins contre la grippe A(H5) actuellement homologués pendant les périodes interpandémique et d'émergence devrait être la prévention des formes graves de la maladie et des décès chez les personnes présentant un risque plus élevé d'infection par les virus grippaux A(H5).

Recommendation 4. Sur la base des données épidémiologiques existantes, les pays devraient envisager l'utilisation de vaccins homologués contre la grippe humaine A(H5) pendant les périodes interpandémique et d'émergence pour les groupes suivants, en fonction de leur risque d'exposition:

- les employés de laboratoire qui travaillent avec des virus grippaux A(H5) (notamment ceux qui manipulent ou cultivent ces virus);
- les premiers intervenants lors d'épidémies de grippe A(H5) chez les animaux, en particulier les personnes chargées de la manipulation, de l'abattage et de l'élimination des animaux infectés (ou suspectés d'être infectés) ou du nettoyage de l'environnement dans lequel ces animaux sont gardés;
- les personnes en contact permanent avec des animaux ou leur environnement dans les zones géographiques où des infections animales/humaines par le virus A(H5) ont été signalées; il peut s'agir de personnes exposées de manière régulière, professionnelle ou autre à des animaux, à leurs sécrétions ou à des environnements contaminés, telles que les travailleurs avicoles/agricoles, les vétérinaires, les gardiens de zoo, les propriétaires de volailles domestiques, les vendeurs sur les marchés d'oiseaux vivants et les personnes exposées à des animaux dans le cadre de loisirs (par exemple, les chasseurs, les observateurs d'oiseaux sauvages);
- les professionnels de santé qui évaluent et prennent en charge les cas suspects ou confirmés de grippe humaine A(H5) dans des établissements de référence désignés pour les patients ambulatoires ou hospitalisés, y compris les personnes susceptibles de vacciner des êtres humains.

Compte tenu du faible risque actuel d'infection dans la population générale, la vaccination contre la grippe A(H5) n'est actuellement pas recommandée pour le grand public.

Recommendation 5. La matrice d'aide à la décision ci-dessous (Tableau 2) vise à aider les pays à déterminer leur approche en matière de vaccination contre la grippe humaine A(H5) dans différents scénarios épidémiologiques pendant les périodes interpandémique et d'émergence.

La première colonne de la matrice présente 4 scénarios épidémiologiques potentiels, dont 2 correspondent à une période interpandémique et 2 à une période d'émergence, tandis que la première ligne répertorie les groupes à risque d'exposition pour lesquels l'utilisation de vaccins homologués contre la grippe A(H5) peut être envisagée (voir la Recommendation 4). Toutefois, l'approche appropriée en matière de vaccination contre la grippe A(H5) dépendra du contexte national, notamment de l'approvisionnement disponible en vaccins et autres contre-mesures médicales telles que les antiviraux, ainsi que des facteurs décrits dans le Tableau 1.

Lacunes dans les données probantes et priorités de la recherche

Des efforts ont été déployés pour identifier les lacunes existantes en matière de données probantes et de connaissances

Table 2 **Decision-aid matrix for determining the use of A(H5) vaccines at country level across four scenarios for the interpandemic and emergence periods**

Tableau 2 **Matrice d'aide à la décision pour déterminer la stratégie de vaccination contre la grippe A(H5) au niveau national dans 4 scénarios pour les périodes interpandémique et d'émergence**

Scenarios – Scénarios	Laboratory workers who handle A(H5) viruses – Personnel de laboratoire manipulant des virus A(H5)	First responders to A(H5) outbreaks in animals – Premiers intervenants lors d'épidémies de grippe A(H5) chez les animaux	People with ongoing contact with animals or their environments in geographical areas where animal/human A(H5) infections have been reported ^a – Personnes en contact permanent avec des animaux ou leur environnement dans les zones géographiques où des infections animales/humaines par le virus A(H5) ont été signalées ^a	Health workers involved in evaluating and managing suspected or confirmed human A(H5) cases in designated facilities and potential vaccinators of humans – Agents de santé impliqués dans l'évaluation et la prise en charge de cas suspects ou confirmés de grippe humaine A(H5) dans des établissements désignés et personnes susceptibles de vacciner des êtres humains
Interpandemic period: no human cases, although infections in animals may occur – Période interpandémique: aucun cas humain, bien que des infections chez les animaux puissent survenir				
Scenario 1: – Scénario 1: • No human cases; and – aucun cas humain; et • No animal cases – aucun cas chez l'animal	•	–	–	–
Scenario 2: – Scénario 2: • No human cases; but – aucun cas humain; mais • Animal cases are occurring – des cas se produisent chez l'animal	•	•	•	–
Emergence period: sporadic human cases or clusters of human cases – Période d'émergence: cas humains sporadiques ou grappes de cas humains				
Scenario 3: – Scénario 3: • Increasing number of sporadic human cases and/or severity of sporadic human cases; with/without – Augmentation du nombre de cas humains sporadiques et/ou de la sévérité des cas humains sporadiques; avec/sans • Animal cases are occurring – Cas chez l'animal	•	•	•	•
Scenario 4: – Scénario 4: • Emerging clusters or increasing number of clusters of human cases; with/without – Émergence de grappes ou augmentation du nombre de grappes de cas humains; avec/sans • Animal cases are occurring – Cas chez l'animal	•	•	•	•

• = Consider use based on local context and if available A(H5) vaccine supply allows. – • = Envisager la vaccination en fonction du contexte local et si l'approvisionnement en vaccins contre la grippe A(H5) le permet.
– = Not recommended. – – = Non recommandé.

^a As described in Recommendation 4, this could include individuals routinely, occupationally or otherwise exposed to animals, their secretions or contaminated environments, such as poultry/farm workers, veterinarians, zookeepers, backyard bird flock owners, live bird market vendors, and people with recreational exposure to animals (e.g. hunters, wild bird watchers). – Comme indiqué dans la Recommandation 4, il peut s'agir de personnes exposées de manière régulière, professionnelle ou autre à des animaux, à leurs sécrétions ou à des environnements contaminés, telles que les travailleurs avicoles/agricoles, les vétérinaires, les gardiens de zoo, les propriétaires de volailles domestiques, les vendeurs sur les marchés d'oiseaux vivants et les personnes exposées à des animaux dans le cadre de loisirs (par exemple, les chasseurs, les observateurs d'oiseaux sauvages).

viruses.^{87–90} These gaps extend beyond vaccine-specific issues and encompass broader aspects of A(H5) epidemiology and virology. A more comprehensive understanding is needed of epidemiological factors such as

relatives aux virus de la grippe A(H5).^{87–90} Ces lacunes vont au-delà des questions spécifiques aux vaccins et englobent des aspects plus larges de l'épidémiologie et de la virologie du virus A(H5). Il est nécessaire de mieux comprendre les facteurs épidé-

⁸⁷ What research is important to prepare and respond to H5N1 influenza outbreaks? Geneva: World Health Organization; 2025 (<https://www.who.int/news-room/events/detail/2025/03/19/default-calendar/what-research-is-important-to-prepare-and-respond-to-h5n1-influenza-outbreaks>).

⁸⁸ Badra R et al. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. Transmission pathways of zoonotic influenza viruses and influencing factors: a systematic review of recent findings. Viruses. 2025;17(6). doi: 10.3390/v17060857.

⁸⁹ Tool for influenza pandemic risk assessment. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/avian-influenza/tool-for-influenza-pandemic-risk-assessment-tipra>).

⁹⁰ WHO public health research agenda for influenza, 2024 update (Draft for public comment). Geneva: World Health Organization; 2025 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/public-health-research-agenda/who-ph_research_agenda_influenza_update-2024_final_draft.pdf?sfvrsn=ff42c1f9_3).

⁸⁷ What research is important to prepare and respond to H5N1 influenza outbreaks? Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2025 (<https://www.who.int/news-room/events/detail/2025/03/19/default-calendar/what-research-is-important-to-prepare-and-respond-to-h5n1-influenza-outbreaks>).

⁸⁸ Badra R et al. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. Transmission pathways of zoonotic influenza viruses and influencing factors: a systematic review of recent findings. Viruses. 2025;17(6). doi: 10.3390/v17060857.

⁸⁹ Tool for influenza pandemic risk assessment. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 (<https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/avian-influenza/tool-for-influenza-pandemic-risk-assessment-tipra>).

⁹⁰ WHO public health research agenda for influenza, 2024 update (Draft for public comment). Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2025 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/public-health-research-agenda/who-ph_research_agenda_influenza_update-2024_final_draft.pdf?sfvrsn=ff42c1f9_3).

population susceptibility to infection and risk factors for severe outcomes, as well as virological characteristics that may enhance transmissibility to or among humans, influence disease severity, or confer antiviral resistance. Strengthening evidence in these areas will be important for refining human A(H5) vaccination approaches. The following list (not exhaustive) summarizes areas where data remain absent or limited regarding human A(H5) vaccines and vaccination, thus underscoring the need for further research.

Vaccine safety

- Post-marketing pharmacovigilance in large populations.
- Safety profile in subgroups not included in clinical trials (e.g. pregnant women).

Vaccine immunogenicity, efficacy/effectiveness, and cross-reactivity

- Correlates of protection for A(H5N1) virus.
- Data on cellular immunity, particularly T-cell responses, and understanding the respective contributions of different immune responses.
- The role of pre-existing immunity in protection due to previous infection and/or vaccination.
- Post-authorization data on effectiveness (reduction of transmission and severity), where possible, including duration of protection and need for revaccination.
- The need for and optimal timing of a second dose.
- Effectiveness of homologous and heterologous prime-boost vaccination strategies.
- Effectiveness of A(H5) vaccination compared with the timely administration of influenza antivirals for close contacts of suspected or confirmed human A(H5) cases.
- Determination of the breadth of cross-reactivity and cross-protection of A(H5) vaccines to different clades and subclades of viruses and from seasonal influenza vaccines.
- Coadministration with other vaccines, including seasonal influenza vaccines.
- The value of mRNA influenza vaccines and other new technologies to offer broader strain protection and/or longer duration of protection.

Feasibility and acceptability

- Feasibility and acceptability of, and demand for, human A(H5) vaccination by key populations at risk of exposure during the interpandemic and emergence periods – including vaccine and operational costs as well as the potential opportunity costs of A(H5) vaccine introduction. ■

miologiques tels que la sensibilité de la population à l'infection et les facteurs de risque de formes graves, ainsi que les caractéristiques virologiques susceptibles d'augmenter la transmissibilité à l'être humain ou la transmission interhumaine, d'influencer la sévérité de la maladie ou de conférer une résistance aux antiviraux. Il sera important de renforcer le corpus de données dans ces domaines afin d'affiner les approches de vaccination contre la grippe humaine A(H5). La liste suivante (non exhaustive) résume les domaines dans lesquels les données sur les vaccins et la vaccination contre la grippe humaine A(H5) sont encore absentes ou limitées, soulignant la nécessité de poursuivre les travaux de recherche.

Sécurité des vaccins

- Pharmacovigilance post-commercialisation dans de vastes populations.
- Profil d'innocuité dans des sous-groupes non inclus dans les essais cliniques (par exemple, les femmes enceintes).

Immunogénicité, efficacité en essais cliniques et en population et réactivité croisée des vaccins

- Corrélats de protection contre les virus A(H5N1).
- Données sur l'immunité cellulaire, en particulier les réponses des lymphocytes T, et compréhension des contributions respectives des différentes réponses immunitaires.
- Rôle de l'immunité préexistante dans la protection conférée par une infection antérieure et/ou la vaccination.
- Données post-autorisation sur l'efficacité en population (réduction de la transmission et de la sévérité), dans la mesure du possible, y compris sur la durée de la protection et la nécessité d'une revaccination.
- Nécessité d'une deuxième dose et moment optimal pour l'administrer.
- Efficacité des stratégies de primovaccination-rappel homologues et hétérologues.
- Efficacité de la vaccination contre la grippe A(H5) par rapport à l'administration en temps utile d'antiviraux contre la grippe pour les contacts proches de cas humains suspects ou confirmés de grippe A(H5).
- Détermination de l'étendue de la réactivité croisée et de la protection croisée des vaccins contre la grippe A(H5) vis-à-vis de différents clades et sous-clades de virus et des vaccins contre la grippe saisonnière.
- Coadministration d'autres vaccins, y compris les vaccins contre la grippe saisonnière.
- Valeur des vaccins antigrippaux à ARNm et d'autres technologies nouvelles pour offrir une protection plus large contre les souches et/ou une durée de protection plus longue.

Faisabilité et acceptabilité

- Faisabilité de la vaccination contre la grippe humaine A(H5), acceptabilité et demande en fonction des populations clés exposées au risque d'infection pendant les périodes interpandémique et d'émergence, y compris le coût des vaccins et les coûts opérationnels ainsi que les coûts d'opportunité potentiels liés à l'introduction du vaccin contre la grippe A(H5). ■