

# Les vaccins pandémiques

**Dr Marie-Aliette DOMMERGUES**

Pédiatre, CHV-André Mignot

Le 8 octobre 2009

# Les vaccins pandémiques

Ce sont des **vaccins monovalents** contenant la **nouvelle souche A(H1N1)v**

La **population est naïve à cette souche**...sauf une partie (environ 30%) des personnes nées avant 1957

Nombre de doses en cours de discussion

# L'expérience de la grippe aviaire H5N1

- Recommandations par les autorités de santé pour favoriser la mise sur le marché **rapide** de **vaccins** dirigés contre une **souche** **pandémique**
- En phase inter-pandémique, un «**prototype**» (mock-up) de vaccin comportant une souche contre laquelle l'homme n'était pas immunisé, devait être développé, étudié chez un nombre conséquent de patients, puis évalué



# L'expérience H5N1 (2)

- Au moins **2 doses de vaccins** (à 3-4 semaines d'écart) sont nécessaires
- Les vaccins classiques saisonniers (fragmentés ou à antigènes de surface) **sans adjuvant** (ou adsorbés sur aluminium) ne sont **pas suffisamment immunogènes**
- **Pour augmenter l'immunogénicité**, on doit avoir recours
  - soit à l'utilisation de **virions entiers**  
(plus immunogènes... mais plus réactogènes...)
  - soit à de **nouveaux adjuvants**

# Les vaccins pandémiques A(H1N1)v

## Le concept

- **Vaccins prototypes** (« mock-up »)  
à souche A(H5N1)
  - Avec remplacement de la souche par A(H1N1)v
  - **Même processus de fabrication** (vérification de chaque étape = contrôle de qualité)
- **Trois vaccins pandémiques prototypes A(H5N1) ont une AMM européenne** pour usage pandémique
  - Pandemrix (GSK)
  - Celvapan (Baxter)
  - Focetria (Novartis)

# Les vaccins pandémiques A(H1N1)v

## Deux grands types de vaccins

Vaccins

avec adjuvant

famille des squalènes  
(AS03, MF59, AF03)

Vaccins

sans adjuvant

Vaccin à virion entier  
(Celvapan)

Vaccin inactivé 15mg  
HA

# Les nouveaux adjuvants

- Ces adjuvants comportent plusieurs avantages:

- réduction des doses d'antigènes

- production de quantités plus importantes
- dans des délais plus courts

- immunogénicité rapide et élevée laissant espérer une immunité et une protection **croisée** avec des souches ayant évolué...



# Les vaccins pandémiques A(H1N1)v

## Les réalités

### L'enregistrement (= AMM)

Distinguer les fabricants :

- Ayant déjà l'AMM pour un vaccin prototype = démarche la plus rapide
  - N'ayant pas d'AMM pour un vaccin prototype mais ayant l'expérience des vaccins saisonniers : tests de qualité + études d'immunogénicité / tolérance
  - N'ayant ni l'AMM pour vaccin prototype, ni l'expertise antérieure pour un vaccin saisonnier = vaccin nouveau = développement complet
- Européen + accord de la Commission européenne + AMM nationale

# Vaccin grippal A (H1N1)

## en cours d'enregistrement auprès de l'EMA

Laboratoire	Type vaccin	Adjuvant	Dérivé des vaccins pandémiques H5N1
<b>FOCETRIA</b> (Novartis)	<b>Ag de surface</b> <b>Cultivé sur oeuf</b>	<b>oui</b>	<b>+</b>
<b>PANDEMRIX</b> (GSK)	<b>Virion fragmenté</b> <b>Cultivé sur oeuf</b>	<b>oui</b>	<b>+</b>
<b>CELVAPAN</b> (Baxter)	<b>Virion entier</b> <b>Cultivé sur cellules vero</b>	<b>non</b>	<b>+</b>
<b>Q-Pan H1N1</b> (GSK)	<b>Virion fragmenté</b> <b>Cultivé sur oeuf</b>	<b>oui</b>	<b>-</b>
<b>HUMENZA</b> (Sanofi Pasteur)	<b>Virion fragmenté</b> <b>Cultivé sur oeuf</b>	<b>oui</b>	<b>-</b>
<b>PANENZA</b> (Sanofi Pasteur)	<b>Virion fragmenté</b> <b>Cultivé sur oeuf</b>	<b>non</b>	<b>-</b>
<b>CELTURA</b> (Novartis)	<b>Virion entier</b> <b>Culture sur cellules</b>	<b>oui</b>	<b>-</b>

# Vaccins dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v

## État des lieux

Nom Laboratoire	Composition qualitative et quantitative	Q (HA) /0,5 ml	Adjuvant
<b>FOCETRIA</b> Novartis	antigènes de surface cultivé sur œuf	7.5 µg	<b>MF59C.1</b>
<b>PANDEMRIX</b> GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	3,75 µg	<b>AS03</b>
<b>CELVAPAN</b> * Baxter	virion entier cultivé sur cellules Vero	7.5 µg	<b>sans</b>
<b>Q-Pan H1N1</b> GSK	virion fragmenté cultivé sur œuf	3,75 µg	<b>AS03</b>
<b>HUMENZA</b> Sanofi Pasteur	virion fragmenté cultivé sur œuf	3,75 µg	<b>ASF03</b>
<b>PANENZA</b> Sanofi Pasteur	virion fragmenté cultivé sur œuf	15 µg	<b>sans</b>
<b>CELTURA</b>	virion entier cultivé sur cellules		<b>MF59C.1</b>

**Source vaccinale pour tous les vaccins: A/California/7/2009 X-179A from NYMC**

Sauf pour Baxter: A/California/7/2009

avis HCSP du 7 septembre 2009 : Recommandations sur les priorités sanitaires d'utilisation des vaccins pandémiques

# Efficacité des vaccins anti-grippaux

## AMM des vaccins anti-grippaux

- non fondée sur des études cliniques d'efficacité (changement annuel des virus responsables de l'épidémie)
- Fondée sur critères immunologiques (< 200 patients par vaccin)
- **Critères considérés comme prédictifs d'efficacité:**  
reposent sur taux de production d'Ac post-vaccinal (> 21j après l'injection)
  - moyenne d'élévation des GMT (> 2.5 pour 18-60 ans, > 2 pour > 60 ans)
  - % de séroconversion (>40% pour 18-60 ans, > 30% pour > 60 ans )
  - % de séroprotection (>70% pour 18-60 ans, > 60% pour > 60 ans)
- En Europe, réponse immunitaire considérée comme acceptable si
  - 1 des 3 critères atteint pour les vaccins saisonniers
  - **3 critères atteints pour les vaccins pandémiques**

# Efficacité



- **Vaccin non adjuvé (15 µg):**
  - Séroprotection: 96 % à 21 jours
  - Séroconversion: 70%
  - élévation GMT: 10,7

*M.E. Greenberg..., NEJM, 10/09/2009*
- **Vaccin avec adjuvant MF59 (Ag de surface; 7,5 µg):**
  - Séroprotection: 80% après 1 dose
  - Séroconversion: 76% après 1 dose
  - élévation GMT: 27 après 1 dose

*T.W. Clark..., NEJM, 10/06/2009*

# Comparaison de l'immunogénicité des vaccins saisonniers, A/H5N1, et A/H1N1v

		Vaccin saisonnier			Focetria (1 dose)	Focetria (2 doses)	Vaccin A/H1N1v Australien	Vaccin A/H1N1 Novartis
	Pré-requis	A/H1N1s	A/H3N2	A/H5N1	A/H5N1	A/H5N1	A/H1N1 (v)	A/H1N1 (v)
Augmentation moyenne de la GMT	> 2.5	40 [25-64]	33 [19-57]	70 [45-92]	2.42 [2-3]	7.8 [6.7-9.2]	10.7 +/-5.06	27..9 [12-64]
Séroprotection	> 70 %	100 % [93-100]	89.5 % [78-96]	97 % [92-99]	41 % [33-49]	86 % [79-91]	96 % [92-99]	80 % [59-93]
Séroconversion	> 40 %	89 % [78-96]	82.5 % [70-91]	97 % [92-99]	39 % [31-47]	85 % [79-91]	71 % [62-78]	76 % [55-91]

# Immunogénicité: questions en suspens

- Deux doses susceptibles de donner des résultats d'immunogénicité encore meilleurs qu'une seule dose
- Niveau nécessaire pour protéger contre A/H1N1v inconnu
- Résultats obtenus 2 à 3 semaines après l'administration des vaccins: durée de la protection induite inconnue
- Résultats similaires des vaccins non adjuvés à 15 µg et des vaccins adjuvés à court terme:
  - réponse à moyen terme et à long terme ?
  - activité sur des souches ayant évolué ? (pour H5N1, les adjuvants élargissaient les réponses aux souches mutées)
- Résultats disponibles pour jeunes adultes sains: efficacité équivalente pour les jeunes enfants, les sujets âgés, les immunodéprimés ?
- Données préliminaires des essais cliniques chez les jeunes enfants: réponses immunitaires semblables à celles observées avec le vaccin contre la grippe saisonnière
- Une seule dose de 15 µg d'un vaccin inactivé A/H1N1v non adjuvé destiné au marché américain induit
  - réponse protectrice chez les enfants sains âgés de 10 à 17 ans (séroprotection 76%)
  - Réponse insuffisante avec 1 dose chez les plus jeunes
    - 36% des enfants âgés de 3 à 9 ans
    - 25% des enfants âgés de 6 à 35 mois

# Tolérance

- Les vaccins prototypes (H5N1) provoquent plus de réaction inflammatoire que les vaccins saisonniers :
  - Une réaction locale douloureuse (8 personnes/10)
  - Une rougeur et un gonflement (2/10)
  - De la fièvre (6/100), avec éventuellement frissons, courbatures... qui durent 24 - 48 h
  - D'exceptionnelles réactions allergiques graves

Bon alors,  
vous qui êtes  
docteurs, il faut  
se vacciner  
ou pas ?



~~Oui et  
non, sûrement  
absolument  
là là !~~  
Et vous,  
vous voulez  
être vaccinés ?



~~Moi ? Euh...  
Et bien, je pense que  
je n'ai pas trop  
avis ! Peut-être !~~



# Réticence vis-à-vis du vaccin

## Quatre inquiétudes mises en exergue

- **Risque de syndrome de Guillain Barré (SGB)**

vaccin A H1N1 d'origine porcine utilisé en 1976 (alerte pandémique avortée): augmentation de l'incidence de nouveaux cas de SGB (multipliée par 4 au décours de la vaccination). **Mais:**

- Au décours de la grippe saisonnière, le risque de SGB est augmenté (x15)
- La technologie du vaccin utilisée à l'époque (vaccin entier inactivé) n'est plus la même que celle de l'immense majorité des vaccins actuels
- Depuis 76, les études n'ont pas retrouvé d'association significative entre la vaccination antigrippale et la survenue de SGB

*Marks J, Halpin T. Guillain-Barré Syndrome in recipients of A-New Jersey influenza vaccine. JAMA 1980;243:2490-4*

*Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R et al. Guillain-Barré Syndrome and Influenza Virus Infection. Clin Inf Dis 2009;48:48-56*

*Lasky T, Terracciano G, Magder L et al. The Guillain-Barré Syndrome and The 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. NEJM 1998;339:1797-802*

# Réticence vis-à-vis du vaccin

## Quatre inquiétudes mises en exergue

- Rapidité de fabrication du vaccin et doute sur la qualité des vaccins pandémiques
- urgence de l'épidémie = préparation de cette vaccination dans des délais brefs.

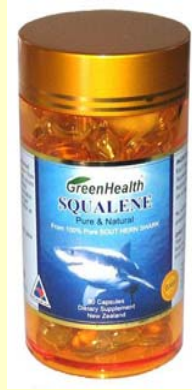
Malgré cette rapidité de fabrication :

- Etapes de contrôle et d'évaluation des vaccins antigrippaux respectées  
[<http://www.emea.europa.eu>]
- le vaccin arrivera peut être trop tard pour bon nombre de patients

# Réticence vis-à-vis du vaccin

## Quatre inquiétudes mises en exergue

### Adjuvants à base de squalène



- **Substance organique naturelle**
  - contenue dans de nombreuses plantes (olives, céréales...)
  - fabriquée par animaux et humains au cours de la synthèse du cholestérol
- **Mauvaise réputation dans certains milieux**
  - ➔ petite étude ayant suggéré un lien entre les symptômes présentés par des vétérans américains (syndrome Guerre du Golfe) et l'administration de vaccins contre l'anthrax
- Cette **hypothèse a été infirmée** : les anticorps anti-squalène peuvent augmenter après la vaccination, mais sans aucune corrélation avec la présence ou l'absence de symptômes

# Réticence vis-à-vis du vaccin

## Quatre inquiétudes mises en exergue

- Adjuvants à base de squalène dans la majorité des vaccins

distribués en Europe: pour augmenter l'efficacité des vaccins antigrippaux :

- saisonniers dans certaines populations (sujets âgés et nourrissons) : Gripguard® et Fluad® ;
- contre le virus aviaire H5N1 pour lesquels les adjuvants s'étaient avérés indispensables

➤ 10.000 patients vaccinés par des vaccins avec adjuvants, dans études prospectives randomisées en double aveugle: aucun problème de tolérance particulier

> 45.000.000 doses de vaccins saisonniers avec adjuvant administrées depuis 10 ans: aucun problème de pharmacovigilance identifié

# Les adjuvants de la famille des squalènes

- Déjà utilisés en clinique dans :
  - Un des vaccins saisonniers (Novartis, MF 59), réservé aux personnes > 65 ans, 45 millions de doses dans le monde
  - Le vaccin contre le papillomavirus (GSK, ASO3)
- Pharmacovigilance: aucun signal d'alarme, mais expérience limitée, notamment chez :
  - Les jeunes enfants
  - Les femmes enceintes
  - Les immunodéprimés

# MF59

- o/w emulsion, 4% squalène (métabolisme cholestérol)
- > 12 ans d'expérience clinique
  - 109 essais cliniques (64: grippe)
  - 44 000 sujets dont 33 000 recevant vaccin adj-MF59
- Dans vaccin grippal depuis 1997
- Induit synthèse chemokine CCL2, recrutement PNN, monocytes, macrophages, cellules B et T

# MF59 et vaccin grippal

- **Chez l'enfant 6-36 mois:**

n = 130 vaccin adj-MF59 (Fluad, Novartis) vs n = 139 vaccin non-adj (Vaxigrip, A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like virus, B/Malaysia/2506/2004-like virus)

2 doses + 1 rappel un an + tard

- ↗ GMT
- ↗ réaction croisée contre souches variantes H1N1 et H3N2
- Tolérance: idem non-adj sauf « swelling »

*Vesikari PIDJ 2009*

- **Chez l'adulte:** n = 54 dont 24 vaccinés par vaccin non adj ou adj-MF59 H5N3 en 99-2001

27,5 ug vaccin H5N1 adj-MF59

- Avt vaccin: quantité CB circulante faible, quelle que soit antériorité
- A 21j après vaccin: si ATCD vaccin adj-MF59 vs pas de primovaccination ou primovaccination non-adj:
  - ↗ GMT
  - ↗ Ac contre souches variantes H5N1
  - ↗ CB mémoire anti-H5N1

*Galli G. PNAS 2009*

# MF59 et vaccin grippal

## Tolérance

- Données de 64 essais cliniques avec vaccins saisonniers ou pandémiques adj-MF59
- n = 20 447 MF59+ / n = 7526 MF59-
- **MF59+** ↘ **risque de**
  - EI: 27% vs 39% (ARR 0,65)
  - EI cardiovasculaires: 1,9% vs 5,6% (AAR 0,44)
  - Début mal chro: 1,3% vs 1,9% (AAR 0,71)
  - Mortalité: 0,8% vs 1,2% (AAR 0,67)
  - EI d'origine auto-immune: 0,71 vs 0,67/1000
- **MF59+** ↗ **risque de**
  - réaction locales et systémiques dans les 3j: 58% vs 47% (AAR 1,34)

# Réticence vis-à-vis du vaccin

## Quatre inquiétudes mises en exergue

### Le thiomersal

- Sel de mercure utilisé pour une meilleure conservation des vaccins multi doses
- Concentration extrêmement faible
- Utilisé par l'OMS dans le monde entier depuis plusieurs années
- Les nombreuses études réalisées n'ont pas mis en évidence de responsabilité de ce produit dans les complications neurologiques

# Vaccination: les priorités

- **En priorité: personnel de santé**
- Ensuite:
  - 1) **Femmes enceintes > début 2<sup>ème</sup> trimestre**  
Entourage nourrissons < 6 mois, personnel de crèche  
Nourrissons 6-23 mois avec FDR
  - 2) Sujets 2-64 ans avec FDR
  - 3) Nourrissons 6-23 mois sans FDR  
Sujets > 65 ans avec FDR
  - 4) Sujets 2-18 ans sans FDR
  - 5) Sujets > 19 ans sans FDR



# Vaccination



- Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 7 septembre 2009:
  - Vaccin A(H1N1) au début du 2<sup>ème</sup> trimestre
  - 2 injections à 3 semaines d'intervalle
  - Vaccin sans adjuvant de préférence

# Recommandations concernant l'utilisation de vaccins adjuvantés ou non adjuvantés

- Vaccins **sans adjuvant**
  - Vaccin à virion entier (Celvapan)
  - Vaccin inactivé 15mg HA
    - Pour les femmes enceintes\*
    - Les enfants de 6 à 23 mois\*
    - Les immunodéprimés
- Vaccins **avec adjuvant**
  - famille des squalènes (AS03, MF59, AF03)
    - Pour les autres groupes de populations

Par manque de données

\* En cas d'indisponibilité du vaccin sans adjuvant, le HCSP recommande d'utiliser un vaccin contre la grippe pandémique avec adjuvant : pour les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre, pour les nourrissons de 6 à 23 mois avec facteur de risque

# Vaccination anti-grippale saisonnière

- **Recommandations pour le vaccin grippal saisonnier inchangées**
  - vaccination à réaliser le plus tôt possible si indiquée
- Le principe de co-administration (théoriquement envisageable) de 2 vaccins inactivés totalement indépendants au plan antigénique ne peut s'appliquer à 2 vaccins grippaux en l'absence de donnée disponible sur l'immunogénicité et la tolérance
- Tant que des données ne sont pas disponibles, le HCSP ne recommande **pas de co-administration d'un vaccin grippal saisonnier et d'un vaccin pandémique**
  - **intervalle minimal de 21 jours** entre l'administration d'une dose du vaccin saisonnier et l'administration de la première dose de vaccin pandémique

# Nombre de doses

- Deux dans l'état actuel des connaissances
- Premiers résultats d'immunogénicité des vaccins contre A H1N1 2009 (adjuvés ou non adjuvés): une dose de vaccin remplit les critères immunologiques prédictifs d'efficacité clinique
- Une seule dose de vaccin sera probablement suffisante pour l'immense majorité de la population