

Les vaccins pandémiques

Du concept à la pratique

Vaccinologie

27 novembre 2009

Les vaccins pandémiques des pistes de réflexion

- **Un vaccin dans une pandémie?**
- **Enregistrement:**
 - sur quels principes?
 - Évaluation de la réponse immune: quelles techniques? quels critères?
 - Réactogénicité, tolérance: quelles exigences, quelles garanties?
- **Mise en application nationale:**
 - Quels objectifs? Quelles recommandations?
 - Faisabilité? Quelle mobilisation collective?

Une pandémie de grippe

- survient en cas d'apparition d'un **nouveau type de virus** de la grippe
- Ce nouveau virus est
 - pathogène pour l'homme
 - capable de transmission inter-humaine facile
- la population (dans son ensemble ou en partie) a une **absence d'immunité**

Nécessité d'un vaccin spécifique

Les vaccins pandémiques A/H1N1

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

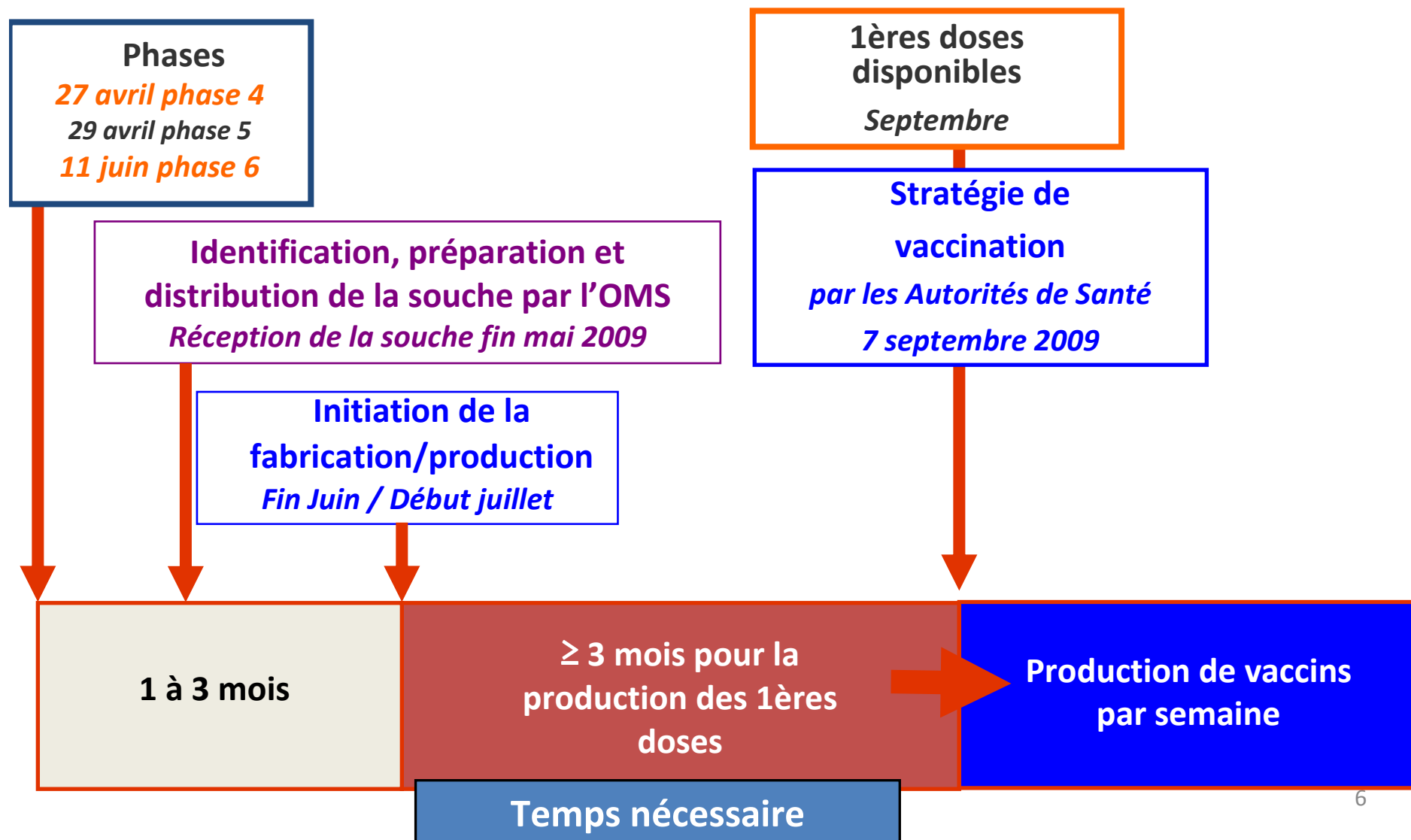
La population est naïve à cette souche
...sauf une partie (environ 30%) des
personnes nées avant 1957

Les vaccins pandémiques A(H1N1)v

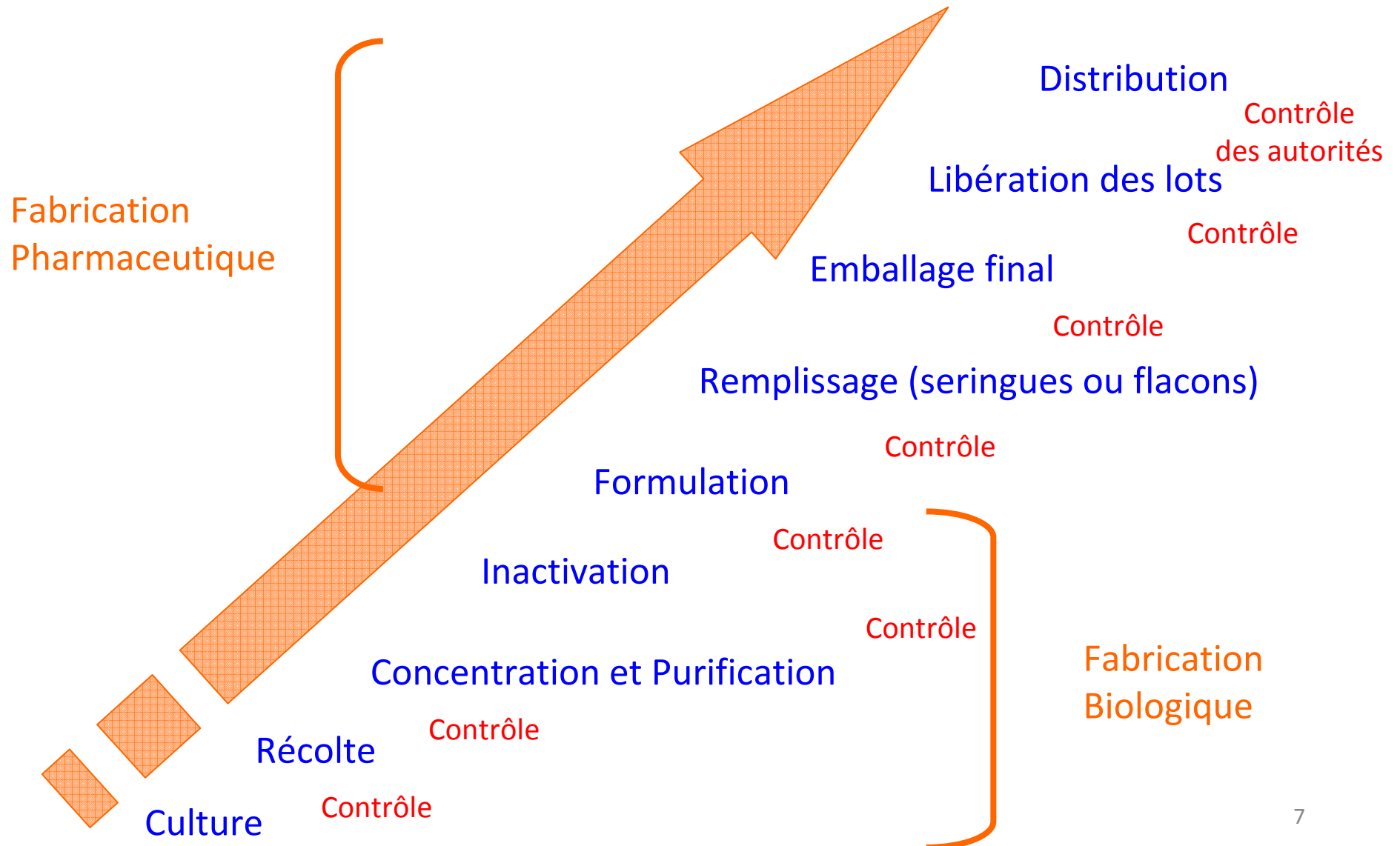
Le concept

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

Principales étapes de développement et de mise à disposition du vaccin monovalent



Les étapes de la production industrielle une qualité irréprochable



Les vaccins pandémiques A(H1N1)v

les vaccins sont disponibles quand...

- **Etapes indispensables** franchies
 - **Contrôle de qualité**
 - Quelques **données d'immunogénicité / tolérance**
 - **Plan de gestion de risque** (« effectiveness », pharmacovigilance)
- **Evaluation des données de procédé de fabrication et de production** ⇒ **avis du CHMP**
- **Données cliniques** (adulte et enfant) post dose 1 (et 2) disponibles depuis septembre 2009 & 1^{er} trimestre 2010

CHMP: Comité des médicaments à usage humain

AMM des vaccins anti-grippaux saisonniers

Principes

- Elle **ne peut être fondée sur des études cliniques d'efficacité.**

Tous les ans, les virus responsables de l'épidémie changent, et les souches vaccinales sont adaptées

..... Si on attendait les résultats d'études cliniques, les vaccins ne seraient disponibles qu'après l'épidémie.

- De ce fait, **des critères immunologiques sont utilisés**, et obtenus sur un nombre relativement modeste de malades (< 200 patients au total par vaccin).

AMM: autorisation de mise sur le marché

AMM des vaccins antigrippaux saisonniers

Critères considérés comme prédictifs d'efficacité

Evaluer la production d'**anticorps anti-hémagglutinine**
3 semaines après l'administration d'une dose de vaccin

	sujets de 18 à 60 ans	sujets de 61 ans +
Moyenne d'élévation des GMT	> 2.5	> 2
% de séroconversion	> 40%	> 30%
% de séroprotection	> 70%	> 60%

Au moins un critère doit être obtenu pour considérer la réponse immunitaire comme acceptable

AMM des vaccins antigrippaux pandémiques

Critères considérés comme prédictifs d'efficacité

- Réglementairement, en Europe
 - **Les 3 (mêmes) critères ... mais tous**
- **Vaccin prototypes « mock-up » H5N1**
 - Virus H5N1: aviaire, très éloigné des virus humains habituels de la grippe
 - **nécessité démontrée de 2 injections** à au moins 3 semaines d'écart
 - **vaccins inactivés les plus immunogènes: adjuvés ou à virion entier**

**Vaccins
monovalents**

Développement des vaccins A/H1N1v

2 approches ≠

Europe (EMA)

- a suivi l'avis de l'OMS : la souche ne pouvait être assimilée à une souche variante « minime » des virus saisonniers
- a suivi la **procédure requise pour les vaccins prototypes H5N1**

USA (FDA)

- a considéré que la souche était peu différente des souches saisonnières
- les vaccins (sans adjuvants) ont été **développés à partir des vaccins saisonniers existants** selon la procédure habituelle

Vaccins pandémiques A/H1N1v ayant obtenu une AMM chez l'adulte 18 ans + en Europe (*Octobre*) et en France (*Novembre 2009*)

Vaccins inactivés injectables

Nom	Producteur	Quantité d'hémagglutinine	Mode de production	Type de vaccin	Adjuvant
Focetria®	Novartis	7.5 µg	Œuf	Antigène de surface	MF59C
Pandemrix®	GSK	3.75 µg	Œuf	Virion fragmenté	AS03
Celpavan®	Baxter	3.75 µg	Culture cellulaire	Virion entier	Non
Panenza®	SP	15 µg	Œuf	Virion fragmenté	Non

Les vaccins pandémiques A(H1N1)v disponibles

Deux grands types de vaccins

Vaccins

avec adjuvant

**famille des squalènes
(AS03, MF59, AF03)**

Vaccins

sans adjuvant

**Vaccin à virion entier
(Celvapan)
Vaccin inactivé 15mcg HA**

Vaccins A/H1N1v en cours de développement en Europe

Nom [Laboratoire]	Composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)		
	Type de vaccin	Quantité d'hémagglutinine (HA)	Adjuvant
Q-Pan H1N1 [GSK]	Virion fragmenté Cultivé sur œuf	3,75 µg	AS03
Humenza [Sanofi Pasteur]	Virion fragmenté Cultivé sur œuf	3,75 µg	AF03
Celtura [Novartis]	Antigènes de surface Cultivé sur cellule MDCK	7,5 µg	MF59C.1

Souche pour les 3 vaccins: A/California/7/2009 X-179A from NYMC

Vaccins pandémiques A/H1N1v ayant obtenu une AMM aux USA

- **Vaccins inactivés injectables**
 - non adjuvés
 - quantités d'antigènes plus importantes (15 µg HA hémagglutinine)
- **Vaccin vivant nasal***
 - pour la grippe saisonnière / vaccins inactivés
 - meilleurs résultats chez l'enfant
 - moins bons chez l'adulte
 - premier à être disponible aux USA

* utilisé depuis plus de 5 ans comme vaccin saisonnier

Comparaison de l'immunogénicité vaccins saisonniers, pandémiques A/H5N1, A/H1N1v

	Pré-requis	Vaccin saisonnier			Focetria® (1 dose)	Focetria® (2 doses)	Vaccin A/H1N1v * «australien»	Vaccin A/H1N1* Novartis
		A/H1N1s	A/H3N2	B	A/H5N1	A/H5N1	A/H1N1v	A/H1N1v
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]

* NEJM sept 2009

vaccins A/H1N1v 15 µg, non adjuvés

Immunogénicité

AMM obtenue aux Etats-Unis et en Europe

- **Chez l'adulte** 3 semaines post dose 1 : réponses similaires aux vaccins moins dosés mais adjuvés
- **Chez l'enfant**

Résultats comparables à ceux observés dans ces tranches d'âges avec les vaccins saisonniers

	NIAID			Sanofi	
	6 à 35 mois	3 à 9 ans	10 à 17 ans	6 à 35 mois	3 à 9 ans
Séroprotection 1/40	25%	36%	76%	50%	76%

Immunogénicité A/H1N1v

Questions en suspend chez l'adulte

- ✓ **2 doses** susceptibles de donner des résultats encore meilleurs qu'1 dose

Niveau de réponse immune nécessaire pour protéger?

- ✓ **Durée de la protection ?**

réponses similaires des vaccins non adjuvés et adjuvés à court terme

A moyen terme? A long terme?

- ✓ **Immunogénicité croisée** sur un glissement antigénique de la souche?

Immunogénicité

Questions en suspend

- ✓ **Immunogénicité dans des populations particulières**
femmes enceintes, enfants, immunodéprimés, sujets
61 ans +
Essai HIV débutant aux US sur femmes enceintes
et enfants 4 ans
- ✓ Vaccins non adjuvés et adjuvés: réponses immunes
similaires à court terme
et une **efficacité protectrice clinique** comparable?
A fortiori sur des souches ayant évolué?

Les vaccins pandémiques

la pratique

Pourquoi les soignants doivent être vaccinés

- **Plus à risque de contracter la maladie**
contacts fréquents avec les malades
- **Risque de désorganiser le système de soins**
par indisponibilité temporaire
- **Risque de transmission** en cas d'Infection
 - aux patients (infection nosocomiale)
 - à l'entourage
 - excrétion virale: pouvant être plus longue que le temps nécessaire à la guérison des symptômes.
- **Référence en terme de vaccination** pour leurs patients

Vaccination A/H1N1v

- **Vaccination proposée** à la population mais non obligatoire
- Avec des **vaccins ayant obtenu une AMM**
 - Après avoir respecté toutes les étapes habituelles
 - Processus d'évaluation accéléré, plus rapide que pour un vaccin saisonnier
- Responsabilité des laboratoires engagée de la même manière que pour tout vaccin saisonnier disposant d'une AMM

AMM: autorisation de mise sur le marché

Pourquoi proposer une vaccination contre A/H1N1 v ?

- **Niveau d'immunité très faible vis-à-vis de H1N1v de la population jeune (née après 1957)**
immunité de la population insuffisante = vagues pandémiques successives possibles
(grippe saisonnière: un degré d'immunité de la population limite la circulation virale et la contagiosité)
- **Nombre de complications et de décès :**
directement lié au nombre de cas
- **Limitation de la circulation du virus:** risque diminué de mutation/ recombinaison/ réassortiment vers un virus plus pathogène et/ou résistant aux antiviraux disponibles

Vaccination A/H1N1v

Avantages à utiliser des adjuvants

- **Démontrés avec les vaccins prototypes H5N1**
 - immunogénicité **plus importante et plus durable** qu'avec les vaccins non-adjuvés
 - **immunité croisée** face à des souches en dérive génétique
- **Adjuvants « huile dans l'eau » contenant des squalènes**

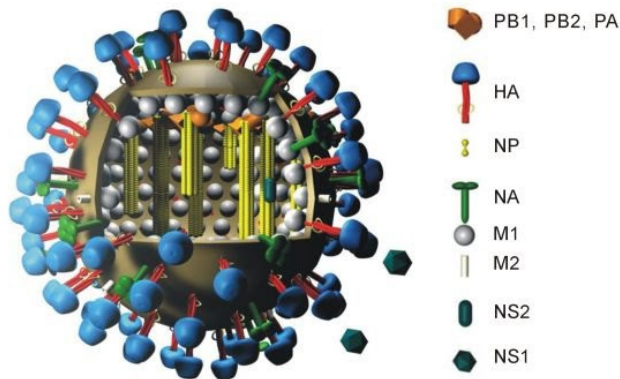
MF-59 (Novartis), ASO3 (GSK), AFO3 (Sanofi-Pasteur) déjà utilisés dans plusieurs vaccins contre la grippe

 - MF-59, dans Gripguard[®] : 45 millions de personnes vaccinées dans le monde
 - MF-59, ASO3 : dans vaccins « Mock up » H5N1 avec AMM
 - AFO3 : tests cliniques réalisés dans le cadre de l'obtention de l'AMM

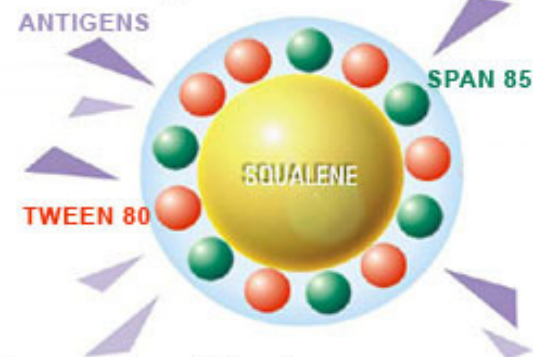
Adjuvants squalènes



ASO3



MF59 Adjuvant Emulsion



Source: Novartis Vaccines

Squalène



- Substance organique naturelle
 - dans de nombreuses plantes (olives, céréales, etc.)
 - fabriquée au cours de la synthèse du cholestérol (animaux et humains)
- « Mauvaise réputation » dans certains milieux
 - syndrome Guerre du Golfe ?
 - administration de vaccins contre l'anthrax
 - hypothèse infirmée

Utilisation large de vaccins contre la grippe contenant du squalène

Un vaccin adjuvé contre la grippe saisonnière

- Enregistré en Europe dès 1997
- Déjà administré à **plus de 45 millions de personnes** (seniors, adultes en âge de procréer et ...enfants)
- **Aucun signal** sur la sécurité de son utilisation

(Fluad[®] et Gripguard[®])

Thiomersal

- **Présent dans les flacons multidoses**
- **Nécessaire** : empêche la prolifération bactérienne
- **Faibles concentrations** dans les vaccins
- substance la plus souvent utilisée dans le monde entier, la plus efficace contre les contaminations, et la mieux étudiée
- **Polémiques** : cause de l'autisme ou de troubles neurologiques ; **réfutées par de nombreuses études**
- **Aux doses utilisées, pas d'effets indésirables rapportés**
(rapport OMS; fiches techniques EMEA, AFFSAPS)

Tolérance, réactogénicité, effets indésirables quel recul ?

- **Vaccins non adjuvés** : longue et abondante expérience des vaccins saisonniers = **RAS**
 - Si cultivés sur œuf: allergie possible
- **Vaccins adjuvés squalène**
 - Plus réactogènes (car plus immunogènes !!)
- **Et le syndrome de Guillain Barré?**
 - « swine flu à virion entier » de 1976
 - Rapport AFSSAPS pharmacovigilance 2009: risque post grippe naturelle x 5-6 / risque post vaccin

Les vaccins pandémiques A(H1N1)v

Combien de doses de vaccin seront disponibles ?

- Selon la production : échéancier prévu
- L'état s'est engagé
 - achat de > 90 Millions de doses
 - plusieurs industriels
- La livraison des doses **forcément échelonnée dans le temps**
⇒ établissement d'une hiérarchie de groupes prioritaires

Les vaccins pandémiques A(H1N1)v

Les aléas possibles

Répercussions sur la vaccination et sa pertinence

- ✓ des stratégies prévues
- ✓ des groupes retenus
- ✓ des choix de vaccins
- ✓ des caractères de la pandémie

Efficacité = rapidité de mise en place

La balance bénéfice / risque présente dans les décisions de santé publique

Aux USA, (modèle)

- Bénéfices: 40% de couverture vaccinale dans une ville de 8.5M habitants en un mois (octobre) préviendrait plus de 2000 décès
- Risques : effets indésirables : 2 décès

Khazeni N Annals of Internal Medicine 2009, Oct 5

Les vaccins pandémiques A(H1N1)v la perception de la balance bénéfice / risque

- **la grippe pandémique: perception du risque ??**
 - « modeste » de la grippe communautaire
 - sévérité des hospitalisations
 - facteur de risque médical sous jacent ; vulnérabilité
 - autres facteurs : pourraient devenir prédominants
- **Les vaccins pandémiques**
= Perception forte de risque
en l'absence de « recul » d'usage

Diapositive 34

t2

tl69795; 16/09/2009

Risque d'une vaccination à large échelle ?

ex : Swine influenza / SBG

- Épidémie de grippe en 1976 (Fort Dix, New Jersey) > 200 cas, dont certains sont sévères, & 1 décès

Par la suite, il n'a été retrouvé cette forte association pour aucun vaccin contre la grippe

- Interruption de la campagne de vaccination en raison d'une forte association entre le vaccin et le syndrome de Guillain-Barre avec une incidence 10 fois supérieure à celle attendue

Le risque d'une pandémie

ex: pandémie de 1918-19



Les vaccins pandémiques

Recommandations du HCSP

Les principes de la stratégie de vaccination H1N1 vis-à-vis de la pandémie

Protection collective

- ⇒ Endiguer, réduire l'impact de l'épidémie
- ⇒ Cible : les groupes à haut risque

Et une bonne acceptation des professionnels de santé et de la population!!

Vaccination large

Vaccins disponibles
En grosses quantités
Très vite / Début de la pandémie

Protection individuelle

- ⇒ Cible : les groupes prioritaires privilégiés

Vaccination ciblée

Vaccins échelonnés dans le temps
Disponibles + lentement /début de pandémie

Les priorités définies par le CTV / HCSP

- **Objectif n°1 = protéger le système de prise en charge des malades afin de préserver la capacité des services de santé et de secours**
- **Il est recommandé de vacciner en priorité les personnels de santé, médico-sociaux et de secours**

Les priorités définies par le CTV / HCSP

(1 / 2)

Groupes de population	Priorité	Objectifs
Femmes enceintes à partir du début du 2 ^e trimestre	1	Réduire le risque de formes graves et de décès, surtout au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse
Entourage des nourrissons de moins de 6 mois (c'est-à-dire parents, fratrie et, le cas échéant, l'adulte en charge de la garde de l'enfant incluant le personnel de la petite enfance en charge de ces nourrissons : stratégie de « cocooning »)*	1	Réduire le risque de formes graves et de décès chez les nourrissons de moins de 6 mois qui ne peuvent pas être vaccinés
Nourrissons âgés de 6-23 mois avec facteur de risque	1	Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des nourrissons atteints de pathologies chroniques sévères (cf. annexe 4)
Sujets âgés de 2 à 64 ans avec facteur de risque	2	Réduire le risque de formes graves et de décès. Ce groupe comprend des personnes atteintes de pathologies chroniques sévères (cf. annexe 4)

**Cette priorité pourra être revue si une absence de sur-risque de décès chez les nourrissons de moins de 6 mois sans co-morbidité se confirme.*

Les priorités définies par le CTV / HCSP

(2 / 2)

Groupes de population	Priorité	Objectifs
Nourrissons âgés de 6-23 mois sans facteur de risque	3	Réduire la transmission et le risque de formes graves et de décès
Sujets âgés de 65 ans et plus avec facteur de risque	3	Réduire le risque de formes graves et de décès (cf. annexe 4)
Sujets âgés de 2-18 ans sans facteur de risque**	4	Réduire la transmission
Sujets âgés de 19 ans et plus sans facteur de risque	5	Réduire le risque de formes graves et de décès

*** en fonction des circonstances épidémiologiques et de la disponibilité des vaccins pandémiques (si l'objectif est de contribuer à freiner la dynamique épidémique), ce groupe est susceptible d'être considéré avec un ordre de priorité plus élevé.*

Recommandations concernant l'utilisation de vaccins adjuvantés ou non adjuvantés

- **Vaccins sans adjuvant**
 - Vaccin à virion entier (Celvapan)
 - Vaccin inactivé 15mcg HA
 - Pour les femmes enceintes*
 - Les enfants de 6 à 23 mois*
 - Certains 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

Stratégies vaccinales A(H1N1)v

Décisions modulables dans le temps

En fonction

- Des caractéristiques cliniques de la pandémie
- Du virus circulant
- Des vaccins : données acquises, disponibilité

Schéma vaccinal

- Une dose (maintenant)
- Deux doses pour quelles populations ?

Les vaccins pandémiques A(H1N1)v en pratique

- **Présentation:** multidoses (10 / flacon) + qq monodoses
Vaccination prévue dans des centres de vaccination des départements organisée par les autorités de santé
- **Reconstitution:** extemporanée, par mélange de l'antigène et de l'adjuvant
- **Conservation** 24 heures à température ambiante (grâce au thiomersal)
- **La CNAM:** bon de prise en charge (aide à la traçabilité) aux personnes des groupes prioritaires identifiées

Conclusion

**La pandémie H1N1v: une crise
sanitaire « d'exception »:
un modèle?**

Se préparer...

Ni trop, ni trop peu
à l'imprévisible