

## Que sait-on des vaccins pandémiques?

Tous les jours, les médias grand public donnent des informations (souvent contradictoires...) sur la pandémie due au virus A (H1N1) 2009 et les vaccins qui pourraient protéger contre cette pandémie. Pour tous, il apparaît clairement que les vaccins représentent un des moyens principaux de lutte contre la pandémie en cours. Le but de ces quelques pages est de faire le point sur les connaissances actuelles sur les vaccins pandémiques.

### Vaccins prototypes

Une pandémie de grippe survient en cas d'apparition d'un nouveau type (une nouvelle souche...) de virus de la grippe, susceptible de se propager facilement d'une personne à l'autre, en raison de l'absence d'immunité (protection) des personnes contre cette souche. Avant qu'une pandémie ne se déclare, personne ne sait quelle souche de grippe sera en cause, si bien qu'aucun vaccin efficace ne peut être préparé longtemps à l'avance. La crainte suscitée il y a quelques années par la possibilité d'une pandémie avec le virus aviaire AH5N1 avait conduit les agences d'enregistrement (FDA et EMEA) à établir, pour les industriels, des recommandations pour favoriser la mise sur le marché rapide de vaccins dirigés contre la 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 par l'EMEA.
- Le dossier d'enregistrement du vaccin prototype devait comprendre :
  - o des études de protection chez l'animal (Furet),
  - o des études d'immunogénicité « classique » pour les vaccins anti-grippaux saisonniers (inhibition d'hémagglutination) :
  - o moyenne d'élévation des moyennes géométriques (>2.5 pour les sujets de 18 à 60 ans, > 2 pour les sujets de plus de 60 ans),
  - o % de séroconversion (>40% pour les sujets de 18 à 60 ans, >30% pour les sujets de plus de 60 ans),
  - o % de séroprotection (>70% pour les sujets de 18 à 60 ans, >60% pour les sujets de plus de 60 ans),Ces 3 seuils doivent être atteints pour obtenir l'AMM.
- D'autres explorations immunologiques étaient considérées comme utiles (anticorps neutralisants de l'hémagglutinine, exploration de l'immunité à médiation cellulaire, inhibition de la neuraminidase,).
- De plus, les données de tolérance devaient être suffisantes pour détecter un effet indésirable à une fréquence de survenue de l'ordre de 1/100.

En cas de pandémie déclarée officiellement par l'OMS (phase 6), une procédure accélérée d'approbation du nouveau vaccin contenant des antigènes du nouveau virus était mise en route. Cette approbation étant obtenue par une simple variation, sur la seule base des données portant sur la qualité du vaccin contenant la nouvelle souche, les données cliniques pouvaient être fournies dans un 2<sup>ème</sup> temps.

Très vite dans le développement de ces vaccins, en utilisant les souches A [H5N1] (grippe aviaire) plusieurs points étaient apparus :

- au moins 2 doses de vaccins (à 3-4 semaines d'écart) étaient nécessaires pour susciter une immunité suffisante,
- les vaccins classiques, tel qu'ils existent pour la grippe saisonnière (fragmentés ou à antigènes de surface) sans adjuvant (ou adsorbés sur aluminium) n'étaient pas suffisamment immunogènes (encadré 1).

- pour augmenter l'immunogénicité, on devait avoir recours soit à l'utilisation de virions entiers (plus immunogènes... mais plus réactogènes...), soit à de nouveaux systèmes adjuvants.
- Ces adjuvants comportent plusieurs avantages :
  - o réduire les doses d'antigènes, permettant ainsi de pouvoir produire des quantités plus importantes de vaccins, dans des délais plus courts, autorisant un déploiement de la vaccination plus rapide;
  - o une immunogénicité rapide et élevée laissant espérer une immunité et une protection croisée avec des souches ayant évolué.

H1N1 étant différent de H5N1, il est possible qu'une dose soit suffisante (au lieu de 2) et que les vaccins non adjuvés puissent suffire : c'est l'option qui a été retenue pour l'instant aux USA. De plus, dans ce pays, un vaccin monovalent pandémique vivant administrable par voie nasale sera disponible.

Les deux nouveaux adjuvants utilisés dans le vaccin Focetria® ou le vaccin Pandemrix® sont des émulsions lipidiques à base de squalène (encadré 2) pour lequel il n'a pas été noté de toxicité animale particulière. L'adjuvant MF59C du vaccin Focetria® est déjà utilisé dans un vaccin saisonnier (GRIP-GUARD® ou Fluad®) destiné surtout aux sujets âgés et une étude récemment publiée confirme sa bonne immunogénicité et sa bonne tolérance chez l'enfant. Enfin, ils provoquent plus souvent des réactions inflammatoires locales que les vaccins traditionnels contre la grippe saisonnière.

Ainsi en 2007 et 2008, 4 vaccins prototypes comportant des souches aviaires H5N1 ont obtenu, sur la base de dossiers comportant plusieurs centaines de patients (essentiellement âgés de 18 à 60 ans) des autorisations de mise sur le marché. Ils ont été testés chez plus de 8000 patients. Ils apparaissent dans le tableau 1 en fonction de leur date d'obtention d'AMM.

Plusieurs remarques doivent accompagner ce tableau. On notera que :

- deux facteurs interviennent dans la production : la rapidité de celle-ci et son volume possible (millions de doses utiles)
- ces 4 vaccins sont tous inactivés,
- un des principaux producteurs de vaccin contre la grippe (Sanofi-Pasteur) ne dispose pas encore d'AMM pour un vaccin prototype,
- parmi les deux vaccins disponibles chez GSK c'est l'adjuvanté (Pandemrix®) qui sera probablement utilisé.
- le vaccin préparé sur culture cellulaire sera probablement plus difficile à produire à des volumes nécessaires à la pandémie.

#### Encadré1.

Les vaccins antigrippaux saisonniers actuels disponibles en Europe, sont des vaccins inactivés administrables par voie injectable.

- Les premiers commercialisés étaient des vaccins à virus entiers, très immunogènes mais aussi réactogènes. Aujourd'hui ce type de vaccin n'est plus disponible pour la vaccination contre la grippe saisonnière, les formes actuelles étant nettement mieux tolérées.
- Parmi les vaccins disponibles chez l'enfant, il faut distinguer
  - les vaccins à particules virales fragmentées (Fluarix®, Immugrip®, Mutagrip®, Previgrip®, Vaxigrip®)
  - les vaccins sous-unitaires ou à antigènes de surface (Agripal®, Gripguard®, Influvac®).

Un vaccin antigrippal saisonnier vivant, administrable par voie nasale est disponible aux états unis pour les enfants à partir de l'âge de 2 ans. Il est en cours de procédure d'AMM en Europe.

Tableau 1. Vaccins pandémiques prototypes ayant obtenu une AMM Européenne

Nom	Producteur	Quantité hémagglutinine	Mode de production	Type de vaccin	Adjuvant
<b>Daronrix®</b> (Mars 2007)	GSK	15 µg	Œuf	virion entier	Aluminium
<b>Focetria®</b> (Mai 2007)	Novartis	7.5 µg	Œuf	antigènes de surface	MF59C
<b>Pandemrix®</b> (Mai 2008)	GSK	3,75 µg	Œuf	virion fragmenté	AS03
<b>Celpavan®</b> (Avril 2009)	Baxter	3,75 µg	Culture cellulaire	virion entier	Non

### Développement du vaccin pandémique A (H1N1) 2009

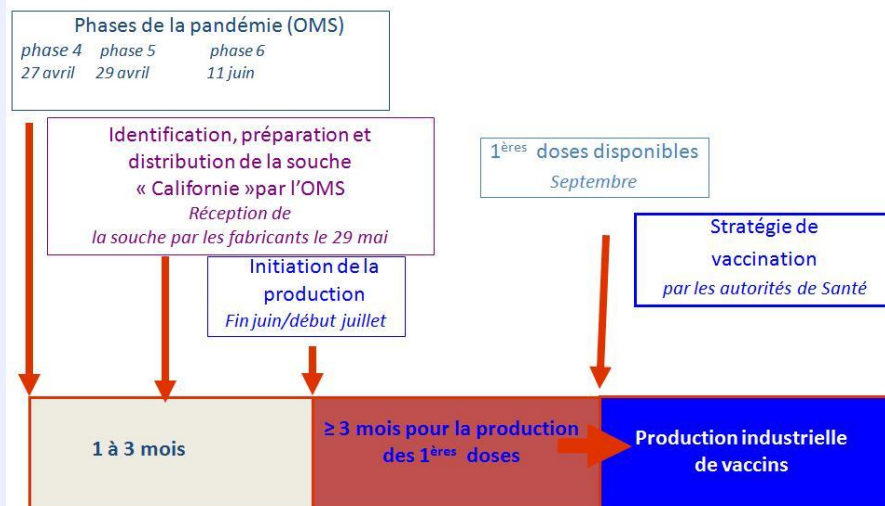
A partir des vaccins prototypes H5N1 décrits plus haut, le développement des vaccins contre la grippe A (H1N1) 2009 a débuté en mai 2009 à partir d'une souche isolée en Californie. L'expérience acquise avec les vaccins grippaux saisonniers laisse penser que l'insertion d'une nouvelle souche dans le vaccin en passant de H5N1 des vaccins prototypes à H1N1

ne devrait pas influencer de façon substantielle la tolérance et l'efficacité.

↪ [Vaccins pandémiques - 24 juil 09 \(EMEA\)](#)

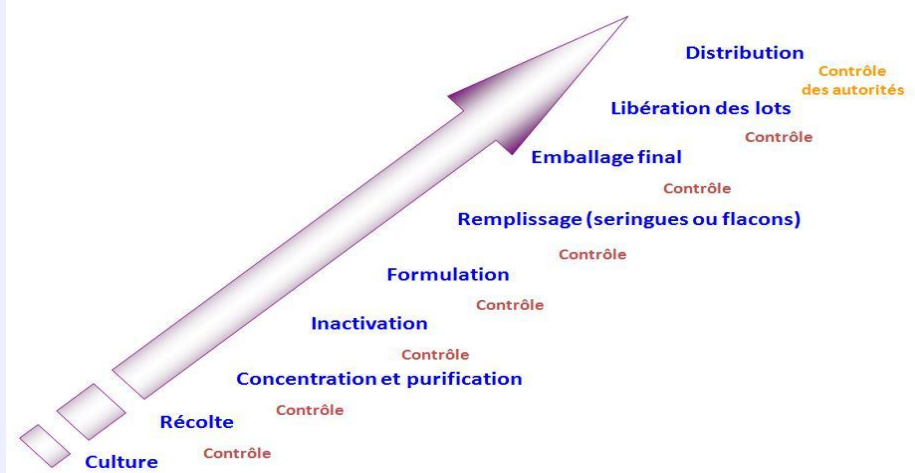
La figure 1, adaptée de Sophie Muller présente les différentes étapes du développement et de la mise à disposition des vaccins pandémiques.

Figure 1. Principales étapes de développement et de mise à disposition du vaccin AH1N1 (2009)



Leur production à large échelle a commencé dès que la production des vaccins contre la grippe saisonnière était terminée (juillet) (figure 2, adaptée de Sophie Muller).

Figure 2. Production du vaccin



Les procédures d'autorisation réglementaires seront menées en parallèle de la mise en œuvre de la fabrication. Les autorités de réglementation ont mis en place des procédures accélérées pour répondre à une situation d'urgence en terme de santé publique. Ceci explique qu'une quantité d'un vaccin (Cepalvan®) ait déjà été livrée aux autorités de santé en France, alors même que l'AMM n'a pas encore été obtenue (les résultats des études n'étant pas disponibles).

Certains vaccins contre la pandémie de grippe A (H1N1) 2009 ont été préparés en flacons de 10 doses, pour diminuer le temps de production du vaccin. Pour éviter le risque de contamination du flacon des vaccins, un sel de mercure (thiomersal) a été ajouté en petite quantité. En effet, les autorités responsables de la sécurité des vaccins exigent la présence d'un conservateur dans les flacons multidoses, et le thiomersal est la substance la plus souvent utilisée dans le monde entier pour de très nombreux vaccins, la plus efficace contre les contaminations, et la mieux étudiée. Les polémiques accusant le thiomersal, d'être la cause de l'autisme ou de troubles neurologiques ne sont pas supportées par les nombreuses études qui ont été réalisées.

[A propos du thiomersal \(OMS\)](#)

Les vaccins contre la grippe A (H1N1) 2009 étant nouveaux, il n'est pas encore possible d'exclure un risque rare d'effets indésirables inhabituels ou graves. Ce risque paraissant beaucoup plus faible que le risque de complications de la grippe A (H1N1) 2009. C'est pour ces raisons que les plans de gestion des risques des vaccins comportent des études de réactogénicité dans les différentes tranches d'âges et dans différents sous-groupes de population, mais aussi une pharmacovigilance renforcée pour dépister les effets indésirables rares, notamment de type auto-immun.

D'autres points devront être précisés dans les prochains mois, notamment :

- l'immunogénicité et la tolérance chez l'adulte, les nourrissons, les jeunes enfants ...
- les interactions avec les autres vaccins (notamment grippe saisonnière et vaccins pneumococciques). Vu le caractère inactivé de l'ensemble de ces vaccins il est peu probable que des interactions soient mises en évidence.

## Qui devra se faire vacciner contre la grippe A (H1N1) 2009 ?

Les recommandations de vaccination dans les différents pays sont en cours de préparation par les autorités de santé. Comme le vaccin ne sera pas disponible pour tout le monde à la fois (il faudra quelques mois avant de disposer de suffisamment de vaccins pour tous ceux qui souhaitent être protégés), il est probable que la vaccination soit réservée d'abord en priorité à certaines catégories de la population :

[Recommandations de l'OMS concernant les vaccins contre la grippe](#)

- le personnel de santé afin de protéger l'infrastructure sanitaire essentielle et de réduire le risque de transmission du virus à des personnes fragiles en cas d'infection ;**
- les personnes avec un risque élevé de complications en cas d'infection :**
  - les sujets de tout âge ayant une maladie pulmonaire (en particulier asthme, mucoviscidose, bronchite chronique), une maladie cardiaque, un déficit immunitaire (maladie ou traitement immunosuppresseur) ou une maladie chronique (diabète, l'insuffisance rénale, une maladie du sang, etc.).
  - Les enfants (à partir de 6 mois ou plus tard en fonction des données de tolérance/efficacité des vaccins adjuvantés) et les femmes enceintes.
- les professionnels devant assumer des tâches indispensables au bon fonctionnement de la société (service d'ambulance, police, pompiers, etc.) et aux personnes en contact professionnel régulier avec des porcs** (pour diminuer le risque de développement d'un virus nouveau plus virulent).
- les personnes susceptibles de transmettre le virus à des personnes avec un risque élevé de complications** et qui vivent dans le même foyer que des personnes présentant un risque élevé de complications.

Dès que les stocks de vaccin seront suffisants, la vaccination pourra être élargie.

### Encadré 2.

Le squalène est une substance organique naturelle contenue dans de nombreuses plantes (olives, céréales, etc.) et fabriquée par animaux et humains au cours de la synthèse du cholestérol. Sa mauvaise réputation dans certains milieux vient d'une petite étude ayant suggéré un lien entre les symptômes présentés par des vétérans américains (syndrome de la Guerre du Golfe) et l'administration de vaccins contre l'anthrax contenant du squalène. 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. Par ailleurs, un vaccin adjuvanté contre la grippe enregistré en Europe dès 1997 (Fluad®, Gripguard®) a déjà été distribué à plus de 45 millions de personnes essentiellement des seniors, des adultes sans soulever d'inquiétude quant à la sécurité de son utilisation. Cependant il n'y a pas (femmes enceintes, immunodéprimés) ou peu (jeunes enfants) de données dans certaines population.

[A propos du squalène \(OMS\)](#)