

Les vaccins contre A/H1N1v

Le mois de novembre et décembre 2009 ont vu arriver les résultats de nombreuses études d'immunogénicité et de tolérance des vaccins contre A/H1N1v [1-7]. Ils ont réservé quelques surprises qui devraient amener en toute logique à reconsidérer les stratégies vaccinales.

Contrairement aux vaccins contre le virus aviaire H5N1, les antigènes de A/H1N1v sont très immunogènes, avec comme corollaires : d'une part, les vaccins non adjuvés remplissent les critères d'immunogénicité considérés comme prédictifs d'efficacité pour les vaccins grippaux ; d'autre part, une seule dose de vaccin atteint ces objectifs pour la quasi-totalité des vaccins disponibles (à l'exclusion du Celvapan®) chez les sujets de 9 à 60 ans. Cette excellente immunogénicité a fait mettre en doute, dans les premières semaines, la « qualité » des tests utilisés pour juger de l'immunogénicité, les seuils de protection définis (plus considérés comme suffisants par certains) voire même le caractère « pandémique » du virus. Ceci a entraîné un délai de plusieurs semaines avant que l'EMA ne reconnaisse qu'une dose était suffisante pour le Pandemrix® et le Focetria® [1-2]. Actuellement, en Europe et aux Etats-Unis, douze vaccins différents ont été enregistrés : trois ont obtenu une AMM européenne centralisée (Celvapan®, Focetria®, Pandemrix®), cinq ont obtenu une AMM dans un ou plusieurs pays européens, dont le Panenza® en France [4]. De plus, de nombreux autres vaccins sont disponibles dans le monde et d'autres encore sont en procédure d'enregistrement. Le tableau 1 donne les principaux vaccins ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe et en Amérique du nord, et, les présentations disponibles en France ainsi que le nombre de doses recommandé. Quand deux injections apparaissent comme nécessaires, un délai d'au moins 3 semaines doit être respecté. Si l'ensemble des vaccins, dans les schémas préconisés, peuvent être considérés comme immunogènes et ayant un profil de tolérance leur permettant d'être mis sur le marché, ils ne peuvent être considérés comme équivalents en ce qui concerne leur immunogénicité, leur tolérance et les patients inclus dans les études ayant permis leur AMM.

Tableau 1. Vaccins contre A/H1N1v enregistrés à ce jour en Europe et en Amérique du Nord

Nom Producteur	Pays d'enregistrement	Type de vaccin Quantité d'hémagglutinine	Nb de doses
Celvapan® Baxter	Union Européenne	Inactivé « entier » préparé sur culture cellulaire 7,5 µg Flacon 10 doses	≥ 6 mois : 2 doses
Pandemrix® GSK	Union Européenne	Inactivé fragmenté, adjuvé (ASO3), préparé sur œufs 3,75 µg Flacon 10 doses	≥ 6 mois à 8 ans : 1/2 dose ≥ 9 ans : 1 dose
Focetria® Novartis	Union Européenne	Inactivé à antigène de surface, adjuvé (MF59) préparé sur œufs 7,5 µg Flacon 10 doses et monodose	≥ 6 mois à 2 ans : 2 doses 3 à 60 ans : 1 dose > 60 ans : 2 doses
Panenza® Sanofi pasteur	France, Espagne, Luxembourg, Belgique, Alle- magne, Italie	Inactivé fragmenté, non adjuvé, préparé sur œufs 15 µg Flacon 10 doses et monodose	≥ 6 mois à 2 ans : 2 demi-doses 3 à 8 ans : 2 doses 9 à 60 ans : 1 dose > 60 ans : 2 doses
Fluval® Omnivest	Hongrie	Inactivé « entier », adjuvé (Aluminium), préparé sur œufs 6 µg	
Celtura® Novartis	Allemagne Suisse	Inactivé à antigène de surface, adjuvé (MF59) préparé sur culture cellulaire 3,75 µg	
Influenza A (H1N1) MedImmune	USA	Vivant atténué, non adjuvé, préparé sur œufs 10 ⁷ UFC	
PanVax AH1N1 CSL	USA Australie Allemagne	Inactivé fragmenté, non adjuvé, préparé sur œufs 15 µg	
Influenza A (H1N1) Novartis	USA	Inactivé fragmenté, non adjuvé, préparé sur œufs 15 µg	
Influenza A (H1N1) ID Biomedical (GSK)	USA Canada	Inactivé fragmenté, non adjuvé, préparé sur œufs	
Influenza A (H1N1) Sanofi pasteur	USA	Inactivé fragmenté, non adjuvé, préparé sur œufs	

Rappel sur les critères d'immunogénicité requis pour les vaccins antigrippaux [8-10]

L'autorisation de mise sur le marché annuelle des vaccins antigrippaux saisonniers ne peut être fondée sur des études cliniques d'efficacité. En effet, tous les ans, les virus responsables de l'épidémie changent, et si l'on attendait les résultats d'études cliniques, les vaccins ne seraient disponibles qu'après l'épidémie. De ce fait, pour les vaccins antigrippaux saisonniers inactivés, administrés par voie injectable, sont utilisés des critères immunologiques obtenus sur un nombre relativement modeste de malades (moins de 200 patients au total par vaccin). Les critères considérés comme prédictifs d'efficacité reposent sur la production d'anticorps anti-hémagglutinine au moins trois semaines après l'administration d'une dose de vaccin, exprimée en :

- élévation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps (GMT ratio) : > 2.5 pour les sujets de 18 à 60 ans, > 2 pour les sujets de 61 ans ou plus,
- pourcentage de séroconversion : >40% pour les sujets de 18 à 60 ans, >30% pour les sujets de 61 ans ou plus,
- pourcentage de séroprotection : >70% pour les sujets de 18 à 60 ans, >60% pour les sujets de 61 ans ou plus.

Réglementairement, en Europe, un des 3 critères doit être atteint pour considérer la réponse immunitaire comme acceptable pour les vaccins saisonniers ; pour les vaccins pandémiques, les 3 critères doivent être obtenus.

Pour le virus aviaire H5N1, très éloigné des virus humains habituels de la grippe, pour remplir ces 3 critères, deux injections à au moins 3 semaines d'écart avec des vaccins plus « immunogènes » adjuvés ou à virus entiers sont apparues nécessaires pour atteindre les objectifs d'immunogénicité fixés [5].

Immunogénicité des vaccins contre AH1N1v

D'une façon générale, il est méthodologiquement peu acceptable de comparer les résultats des dosages effectués dans des laboratoires différents. Néanmoins, deux points sont à considérer : d'une part chacun des vaccins remplit individuellement les critères requis et d'autre part le GMT ratio est une donnée qui, éventuellement, peu être comparée d'un vaccin à l'autre. Chez l'adulte, en dehors du Celvapan® (pour lequel 2 doses sont toujours nécessaires quel que soit l'âge et qui doit être réservé aux patients allergiques à l'œuf), une dose de Pandemrix®, Focetria® ou Panenza® (non adjuvé) remplit tous les critères d'immunogénicité considérés comme prédictifs d'efficacité (Tableau 2) [1-4]. Par

Tableau 2. Résultats d'immunogénicité après une dose de Pandemrix®, Focetria® ou Panenza® chez des adultes de 18-60 ans

	Pandemrix® 3,75µg	Focetria® 7,5 µg	Panenza® 15 µg
Séroprotection (%) (Intervalle de confiance 95%)	98 (91 – 100)	96 (91 – 99)	93 (86 – 97)
Séroconversion (%) (Intervalle de confiance 95%)	98 (91 – 100)	88 (81 – 93)	92 (85 – 97)
GMT ratio (Intervalle de confiance 95%)	41 (31 – 55)	18 (13 – 24)	49 (36 – 66)

contre, les vaccins adjuvés sont significativement plus immunogènes chez les enfants, entre 6 mois et 9 ans. Alors qu'une demi-dose de Pandemrix® suffit pour remplir l'ensemble des critères requis dès l'âge de 6 mois, deux injections de Panenza® (demi-dose avant 3 ans) sont nécessaires pour obtenir le même objectif [1,4]. En effet, après une demi-dose, seulement 44% des enfants sont séroprotégés. De plus, la séroprotection est obtenue chez 90% des enfants seulement 3 semaines après la seconde injection (Tableau 3). Ces résultats sont comparables à ceux qui sont observés dans ces tranches d'âges avec les vaccins saisonniers non adjuvés.

Tableau 3. Résultats d'immunogénicité après une demi-dose de Pandemrix®, une demi⁽¹⁾ et deux demi-doses⁽²⁾ de Panenza® chez des enfants de 6 à 36 mois

	Pandemrix® 1,9 µgr (95% CI)	Panenza® 7,5 µgr ⁽¹⁾ (95% CI)	Panenza® 7,5 µgr ⁽²⁾ (95% CI)
Séroprotection (%)	100 (92.9; 100)	44.6 (34.7; 54.8)	91.3 (83.6; 96.2)
Séroconversion (%)	98.0 (89.4; 99.9)	43.6 (33.7; 53.8)	90.2 (82.2; 95.4)
GMT ratio	56.5 (44.7; 72.4)	3.17 (2.47; 4.07)	32.2 (24.1; 43.1)

Une dose entière de Focetria® dès l'âge de 3 ans remplit les mêmes critères [2]. Enfin, pour les vaccins de Sanofi Pasteur, chez les enfants de 3 à 9 ans, on notera que le vaccin adjuvé avec l'AFO3 permet d'obtenir des résultats d'immunogénicité significativement supérieurs au Panenza® après une et même deux doses (Tableau 4) [4]. Chez le sujet de plus de 60 ans (Tableau 5), le Pandemrix® en une dose, remplit les critères prédictifs d'efficacité, contrairement au vaccin non adjuvé (la borne inférieure de l'intervalle de confiance étant en dessous de 70% pour la séroprotection) [1,4].

Questions en suspend pour l'immunogénicité

Ces résultats très encourageants pour l'efficacité laissent cependant un certain nombre de questions en suspend :

- chez l'adulte, la deuxième dose de vaccin, quel que soit le type, n'augmente que de façon marginale l'immunogénicité. Par contre, chez le jeune enfant, la deuxième dose augmente significativement le taux d'anticorps, témoignant très probablement d'un effet booster ;
- le niveau d'immunogénicité nécessaire pour protéger contre A/H1N1v n'est pas connu et ne le sera qu'au décours de l'épidémie. L'hypothèse principale est tout de même qu'il soit comparable à ce qui est connu pour les autres virus grippaux.
- Les résultats ont été obtenus 2 à 3 semaines après l'administration des vaccins et la durée de la protection induite n'est pas encore connue (que les patients reçoivent une ou deux doses).
- Si à court terme les vaccins non adjuvés à 15 µg et ceux adjuvés mais plus faiblement dosés donnent des résultats similaires, la réponse à moyen et à long terme ne sera pas forcément identique, de même que l'activité sur des souches H1N1 ayant

Tableau 4. Résultats comparatifs Panenza®- vaccins adjuvés de Sanofi-Pasteur chez des enfants de 3 à 9 ans

	3.8 µg+AS03/0.5 ml N=50	7.5 µg+AS03/0.5 ml N=50	Panenza® 15 µg/0.5 ml N=52
POST DOSE 1			
GMT ratio (95 % CI)	124 (99.6; 156)	152 (117; 198)	35 (24.0; 51.1)
Séroprotection rate \geq 1:40 (95% CI)	100% (92.9; 100)	100% (92.6; 100)	94% (83.5; 98.7)
Séroconversion rate (95% CI)	100 % (92.9; 100)	100% (92.6; 100)	94% (83.5; 98.7)
POST DOSE 2			
GMT ratio (95 % CI)	883 (745; 1046)	932 (810; 1073)	163 (119; 223)
Séroprotection rate \geq 1:40 (95% CI)	100% (92.7; 100)	100% (92.6; 100)	100% (92.9; 100)
Séroconversion rate (95% CI)	100% (92.7; 100)	100 % (92.6; 100)	100% (92.9; 100)

Tableau 5. Immunogénicité du Pandemrix® et du Panenza® chez les sujets de plus de 60 ans

	Pandemrix® 3,75 µg	Panenza® 15 µg
Séroprotection (%)	88 (78 – 94)	84 (66 – 83)
Séroconversion (%)	80 (69 – 88)	81 (67 – 92)
GMT ratio	13 (10 – 18)	18 (12 – 29)

évolué. En effet, pour H5N1, les adjuvants élargissaient les réponses aux souches mutées (immunogénicité croisée). Qu'en sera-t-il pour A/H1N1v ?

Apport des vaccins adjuvés

Comme pour les vaccins saisonniers, les vaccins adjuvés ne semblent pas apporter d'avantage en terme d'immunogénicité chez les sujets de 9 à 60 ans, pour une tolérance locale sensiblement moins bonne. Si des cibles devaient être trouvées pour les vaccins non adjuvés commandés en grosse quantité en France, c'est l'adulte qu'il faudrait viser et non l'enfant.

En effet, chez les sujets de plus de 60 ans et les enfants, en particulier les plus jeunes, les vaccins adjuvés et le Pandemrix® en particulier, apparaissent plus immunogènes. Ceci était déjà observé pour les vaccins saisonniers. Ils permettent de compenser l'immunogénicité moindre des vaccins non adjuvés dans ces populations [11-12]. Cette immunogénicité moindre des vaccins non adjuvés chez l'enfant ne se résume pas à la nécessité de deux doses mais retarde aussi le moment où la majorité des jeunes enfants seront protégés en cas de pandémie ou de contact. En effet, après une dose, seulement 40% des enfants ayant reçu le Panenza® ont des taux d'anticorps considérés comme protecteurs.

Tolérance des vaccins contre A/H1N1v

La tolérance (essentiellement locale) est « naturelle » moins bonne pour les adjuvés et pour le vaccin entier que pour les vaccins non adjuvés mais reste très acceptable. En effet, il s'agit essentiellement d'effets locaux sollicités, d'intensité faible et moyenne à type de douleurs, rougeurs, gonflement. Les signes généraux (fièvre, céphalées, malaises...) sont aussi un peu plus

fréquents qu'avec les vaccins non adjuvés. Il faut aussi souligner que la deuxième dose de vaccin adjuvé comme le Pandemrix®, dans les études où elle a été réalisée, s'accompagnait d'une plus mauvaise tolérance locale et générale que la première dose, justifiant encore plus la recommandation d'une dose unique, largement suffisante en terme d'immunogénicité.

En Europe, près de 30 millions de personnes (dont plus de 200.000 femmes enceintes) ont reçu un vaccin adjuvé sans que les systèmes de pharmacovigilance mis en place n'aient pu mettre en évidence le moindre surrisque par rapport à l'incidence naturelle des maladies survenant sur une cohorte de sujets de cette importance. Ainsi, 14 cas de syndrome de Guillain-barré ont été rapportés au décours de la vaccination alors que le chiffre attendu était de près de 60.

Tolérance des vaccins contre A/H1N1v

La tolérance (essentiellement locale) est « naturelle » moins bonne pour les adjuvés et pour le vaccin entier que pour les vaccins non adjuvés mais reste très acceptable. En effet, il s'agit essentiellement d'effets locaux sollicités, d'intensité faible et moyenne à type de douleur, rougeur, gonflement. Les signes généraux (fièvre, céphalées, malaises...) sont aussi un peu plus fréquents qu'avec les vaccins non adjuvés. Il faut aussi souligner que la deuxième dose de vaccin adjuvé comme le Pandemrix®, dans les études où elle a été réalisée, s'accompagnait d'une plus mauvaise tolérance locale et générale que la première dose, justifiant encore plus la recommandation d'une dose unique, largement suffisante en terme d'immunogénicité. En Europe, près de 30 millions de personnes (dont plus de 200.000 femmes enceintes) ont reçu un vaccin adjuvé sans que les systèmes de pharmacovigilance mis en place n'aient pu mettre en évidence le moindre surrisque par rapport à l'incidence naturelle des maladies survenant sur une cohorte de sujets de cette importance. Ainsi, 14 cas de syndrome de Guillain-barré ont été rapportés au décours de la vaccination alors que le chiffre attendu était de près de 60.

Références

- 1) http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/Pandemrix_PI_18Dec09.pdf
- 2) http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/focetria/Focetria_PI_18dec09.pdf
- 3) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celvapan/spc/emea-spc-h982pu06en.pdf>
- 4) http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/8b467ef45940ae16490231993ee80eb3.pdf
- 5) Liang XF. Lancet. 2009 December 16.
- 6) Plennevaux. Lancet. 2009 December 16;
- 7) Vajo Z et coll. Lancet. 2009 December 16.
- 8) <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm181950.htm>
- 9) <http://www.emea.europa.eu/influenza/home.htm>
- 10) http://www.infovac.fr/index2.php?option=com_docman&task=docget&Itemid=&id=725
- 11) Vesikari T. Pediatr Infect Dis J 2009;22: 563-71
- 12) Banzhoff A. Gerontology 2003;49;177-84
- 13) Black S. Lancet. 2009 October 30.