

Grippe Pandémique : stratégies vaccinales et avancées du développement chez sanofi pasteur



M. Denis
Journées Nationales d'Infectiologie,
Marseille Juin 2008

sanofi pasteur

La division vaccins du Groupe sanofi-aventis.

Grippe Pandémique

- Quelle stratégie de vaccination?
- La préparation à la pandémie chez sanofi pasteur
- Pourquoi développer de nouveaux vaccins?
- Les candidats vaccins sanofi pasteur
- Conclusions

Quelle stratégie de vaccination?

en France

“Développement et production accélérés d’un vaccin pandémique à administrer selon un ordre de priorité à affiner en fonction des caractéristiques épidémiologiques du virus, notamment aux professionnels les plus exposés, aux personnes présentant des vulnérabilités particulières ou qui sont les plus susceptibles de propager l’épidémie.”

Plan national de prévention et de lutte
« Pandémie grippale » (3e édition, 2007)

Quelle stratégie de vaccination?

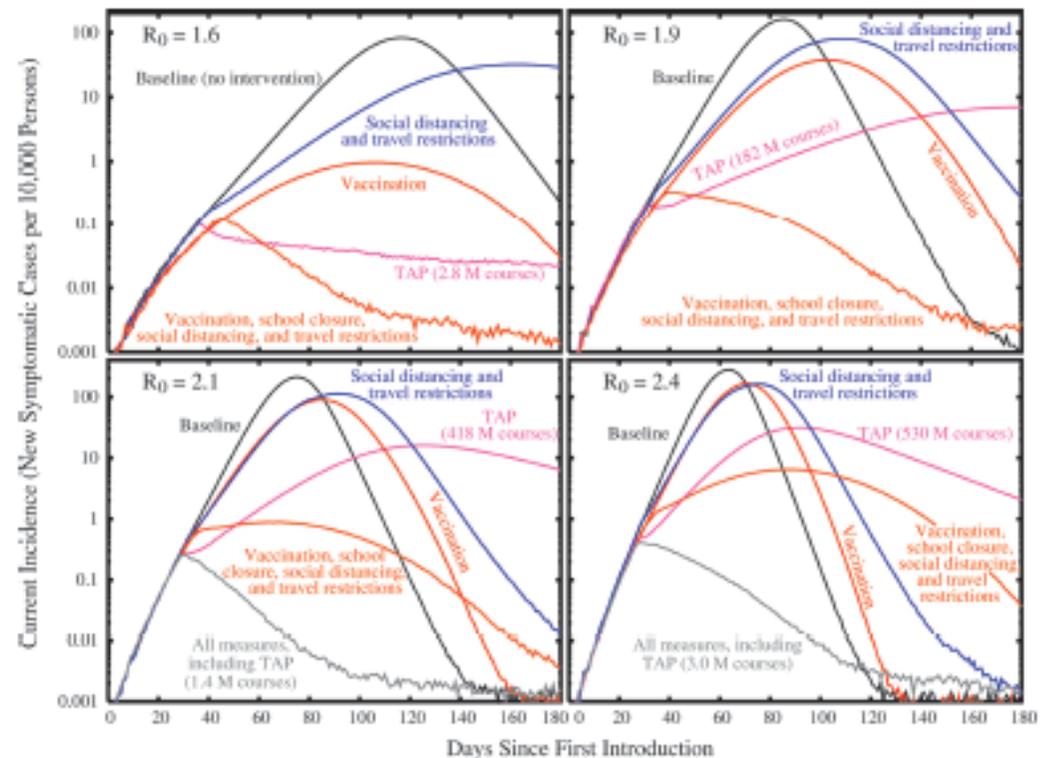
- Les modèles mathématiques recommandent une vaccination très précoce (initiée endéans une période de 30 jours après le début de la pandémie)*
 - 【 Nécessite un stockage de vaccin **avant** la pandémie (réalisé en Suisse et aux Etats-Unis)
 - 【 Efficacité du vaccin largement inconnue

* Longini Science 2005, German PNAS 2006, Ferguson Nature 2006

Quelle stratégie de vaccination?

- Diverses approches permettent de moduler la progression d'une pandémie*
 - ▶ Isolement à la maison, fermeture des écoles...etc
 - ▶ Utilisation préventive d'antiviraux
 - ▶ Vaccination

Ces diverses approches peuvent être combinées



* Longini Science 2005, German PNAS 2006, Ferguson Nature 2006

Quelle stratégie de vaccination?

- Les modèles mathématiques recommandent l'utilisation d'antiviraux et de mesures d'isolement, suivie d'une vaccination contre la souche pandémique*
 - 【 Nécessite une réactivité importante des producteurs de vaccin
 - 【 Permet d'utiliser une souche vaccinale adaptée à la situation épidémiologique

* Halloran PNAS 2008

La préparation à la pandémie chez sanofi pasteur

- En tant que leader mondial des vaccins contre la grippe, sanofi pasteur a une responsabilité importante en cas de pandémie:
 - ▶ **Produire (dès que la souche nous sera fournie par l'OMS) et mettre à disposition le plus grand nombre de doses possible de vaccin pandémique, dans les meilleurs délais**

La préparation à la pandémie chez sanofi pasteur

- Garantir la continuité de nos activités en période pandémique pour assurer la production des autres vaccins
 - Continuer à produire et distribuer tous les vaccins dont les populations ne peuvent se passer
 - Mettre en place une organisation adaptée et mobiliser les ressources nécessaires, notamment humaines, pour garantir la continuité de nos activités et de notre mission de santé publique

Pourquoi développer de nouveaux vaccins?

souche	nombre d'injections	dose	adjuvant	référence
H2N2	2	15µg	-	Hehme 2002
H9N2	2	30µg	-	Atmar 2006
H9N2	2	3,75µg	+	Atmar 2006
H5N1	2	90µg	-	Treanor 2006

La souche H5N1 apparaît comme particulièrement peu immunogène

Le candidat H5N1 + Alun

- Développement d'un vaccin H5N1 combiné à l'Alun initié en France en 2005
 - Adjuvant bien connu
 - Développement du vaccin facilité
- Une composition vaccinale de 30µg H5N1 + Alun est apparue comme la plus immunogène (*Bresson et al, Lancet 2007*)
- Dossier d'AMM en cours d'évaluation à l'EMEA

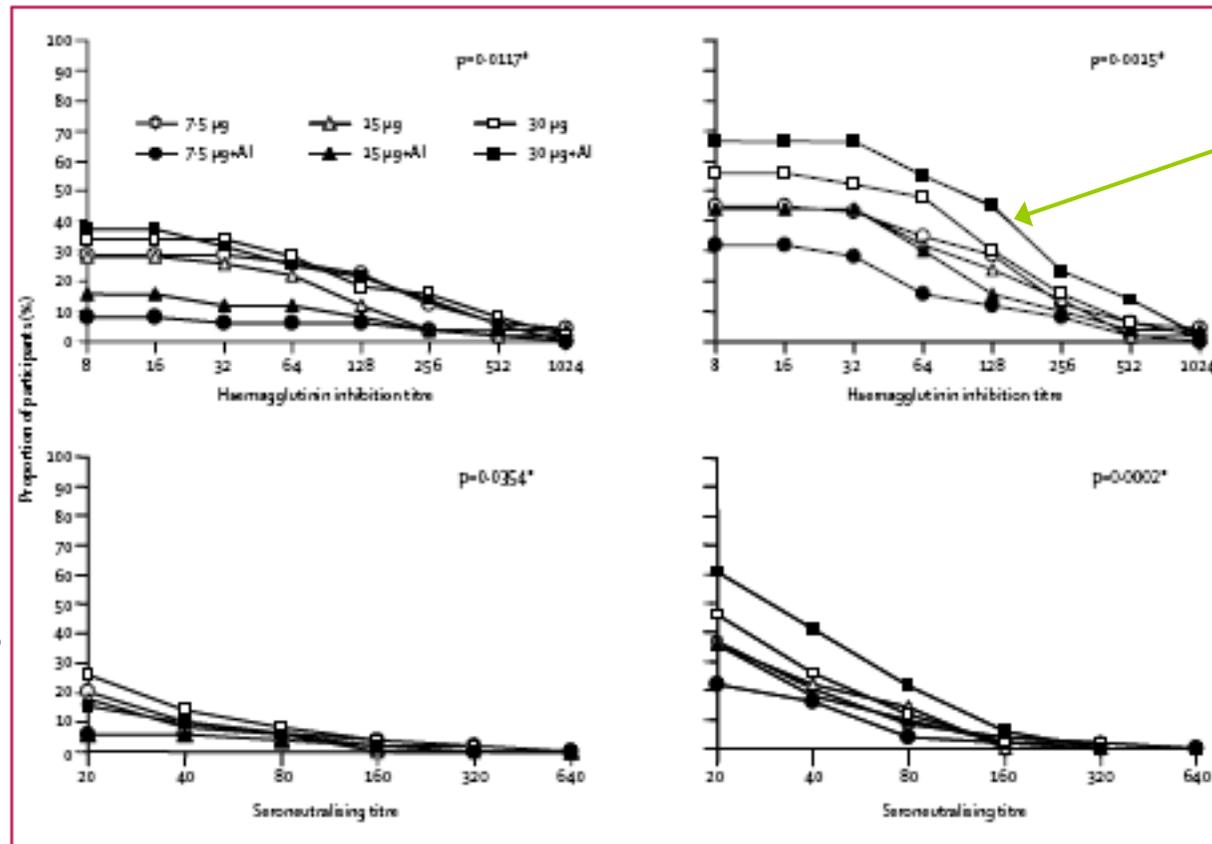
Réponses en anticorps après vaccination avec H5N1 + Alum

1^e injection

2^e injection

Ac inhibant l'hémagglutination

Ac neutralisants



30µg + Alum

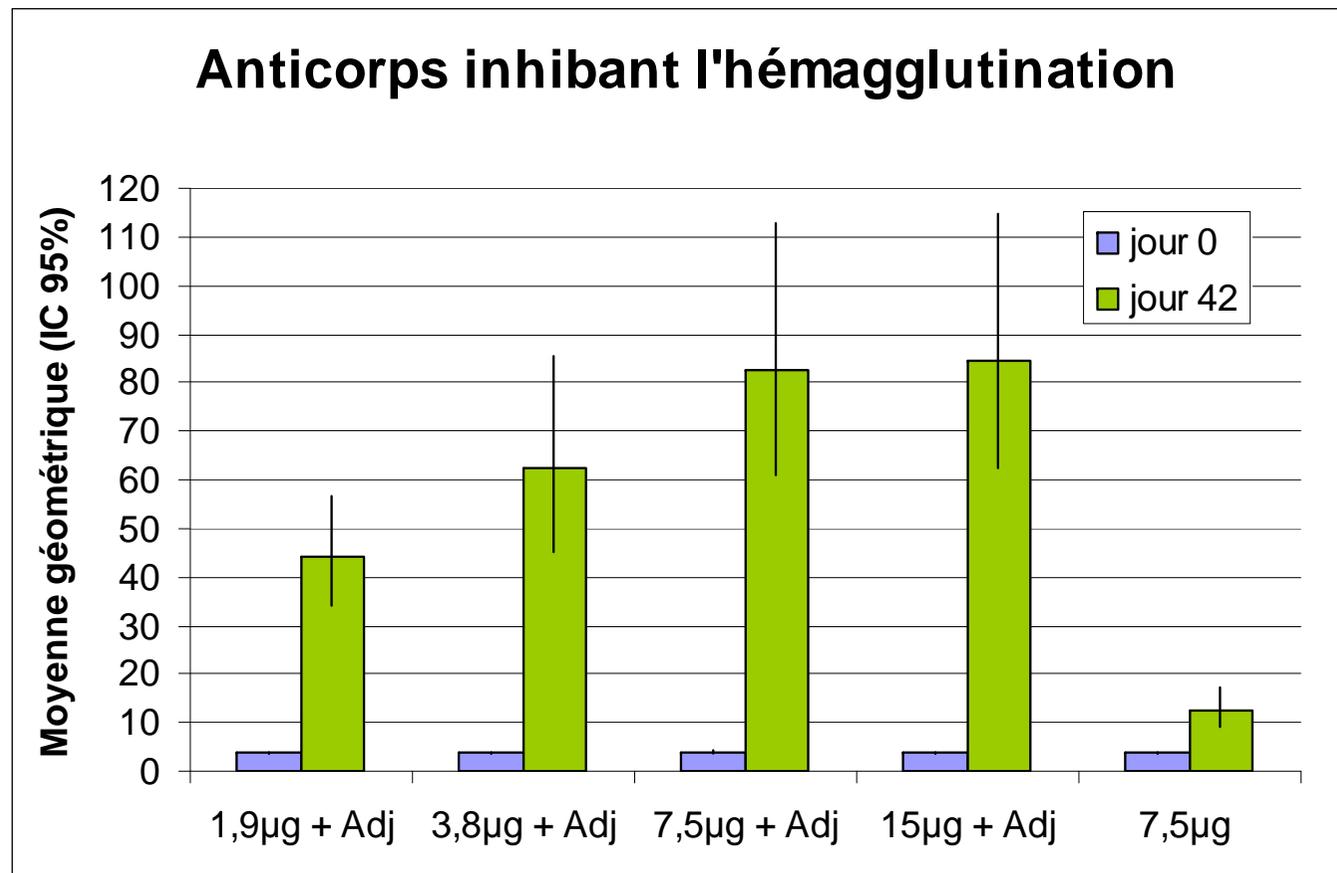
Figure Reverse cumulative distribution of haemagglutinin-inhibition (top) and seroneutralising (bottom) antibody titres 21 days after one (left) and two (right) vaccinations

Al=aluminum hydroxide adjuvanted formulation. *Kruskal-Wallis test of individual titres over six groups.

Le candidat H5N1 + nouvel adjuvant

- Vaccin de seconde génération, dont le développement a été initié en 2007
- Permet de réduire significativement la dose d'antigène H5N1

Le candidat H5N1 + nouvel adjuvant



Anticorps inhibant l'hémagglutination

	1.9µg+Adj	3.8µg+Adj	7.5µg+Adj	15µg+Adj	7.5µg
J21 séroprotection et séroconversion	24% (12.8–37.5)	29% (16.6–43.3)	40% (25.8–54.7)	32% (19.5–46.7)	30% (17.9–44.6)
Rapport J21/J0	2.47 (1.87–3.26)	2.91 (2.10–4.04)	4.39 (3.04–6.34)	4.00 (2.83–5.66)	2.55 (1.83–3.55)
J42 séroprotection et séroconversion	72% (57.5–83.8)	81% (67.4–91.1)	89% (76.9–96.5)	86% (73.3–94.2)	34% (21.2–48.8)
Rapport J42/J0	11.0 (8.54–14.17)	15.5 (11.3–21.4)	20.4 (15.1–27.6)	21.1 (15.6–28.7)	3.14 (2.27–4.34)

Tous les candidats vaccins combinés au nouvel adjuvant sanofi pasteur ont atteint les critères d'immunogénicité fixés par le CHMP

Qu'avons-nous appris?

- Les anticorps induits contre une souche H5N1 A/Vietnam/2004 présentent une réactivité croisée contre des souches H5N1 antigéniquement distinctes

Vaccin 30µg H5N1 + Alun:*

Souche	Nbre de sujets avec Ac neutralisants (%)
A/Vietnam/2004 wt	29/29 (100%)
A/Turkey/2005 wt	27/30 (90%)
A/Indonesia/2005 RG	1/11 (9,1%)
A/Turkey/2005 RG	13/31 (41,9%)

* Hoffenbach, WHO Feb 15th 2007

Qu'avons-nous appris?

- Les anticorps induits contre une souche H5N1 A/Vietnam/2004 présentent une réactivité croisée contre des souches H5N1 antigéniquement distinctes

Vaccin 3.8µg H5N1 + nouvel adjuvant:*

Souche	Nbre de sujets avec Ac neutralisants (%)
A/Indonesia/2005 RG	23/46 (50%)

Une vaccination H5N1 permettra-t-elle d'induire une protection à très large spectre?

Qu'avons-nous appris?

- Une immunité contre H5N1 induite par exposition aux souches saisonnières
 - ▶ Anticorps détectés avant vaccination H5N1 chez 16% des sujets de plus de 60 ans (données sanofi pasteur)*
 - ▶ Immunité cellulaire (lymphocytes spécifiques d'H5N1) présente avant vaccination chez la plupart des sujets (réactivité croisée avec les souches saisonnières)**

**Une seule dose de vaccin H5N1 suffirait-elle
chez certaines personnes âgées?
Un certain niveau de protection est-il induit
par l'exposition à la grippe saisonnière?**

* Hoffenbach, WHO Feb 15th 2007

** Roti et al, J. Immunol. 2008

Kreijtz et al, J. Virol. 2008

Conclusions

- Diverses stratégies de contrôle de la pandémie: la vaccination jouera un rôle primordial
- Une intense mobilisation au sein de sanofi pasteur afin de garantir la disponibilité d'un vaccin efficace
- Une demande d'AMM en cours pour un vaccin pandémique de première génération
- Des résultats très prometteurs pour le nouveau vaccin à faible dose d'antigène