

Vaccination antigrippale

Odile Launay

Centre d'Investigation Clinique
de vaccinologie Cochin-Pasteur

DESC 2010 : module vaccinologie, 15 octobre 2010

Plan

- Les virus de la grippe.
- Epidémiologie, population à risque.
- Les vaccins antigrippaux:
 - efficacité,
 - effets indésirables.
- Les recommandations 2010 de vaccination contre la grippe (HCSP)

Les Virus de la Grippe

Les Virus de la Grippe

- *Myxovirus influenzae*, virus à ARN, non spécifiques de l'homme :
 - 3 types majeurs : A (le plus virulent), B et C.
 - Seuls les types A et B causent des épidémies à large échelle sans immunogénicité croisée.
- L'enveloppe porte à sa surface des glycoprotéines antigéniques :
 - Les hémagglutinines (HA) :
 - Fixent le virus sur les récepteurs cellulaires.
 - Permettent l'infection des cellules.
 - La neuraminidase (NA) :
 - Permet la libération des particules virales néo-synthétisées,
 - et sa dissémination dans l'épithélium respiratoire.

Les Variations Antigéniques des Virus Influenza Humains

	Cassures	Glissements
Types	Type A	Types A et B
Mécanismes	Réassortiment de gènes (virus animaux) Changements majeurs des gènes de NA et HA	Mutations ponctuelles Dérives antigéniques progressives
Modifications antigéniques	Majeures	Mineures
Conséquences		
Taxonomiques	Apparition de nouveaux sous-types A	Apparition de nouveaux variants
Immunitaires	Pas ou peu d'immunité croisée entre deux sous-types A	Immunité croisée entre deux variants consécutifs
Épidémiologiques	Pandémies	Épidémies annuelles

Le Virus Pandémique A(H1N1)v

Réassortant virus porcin,
humain et aviaire

Nouveau variant du virus
grippal A(H1N1)

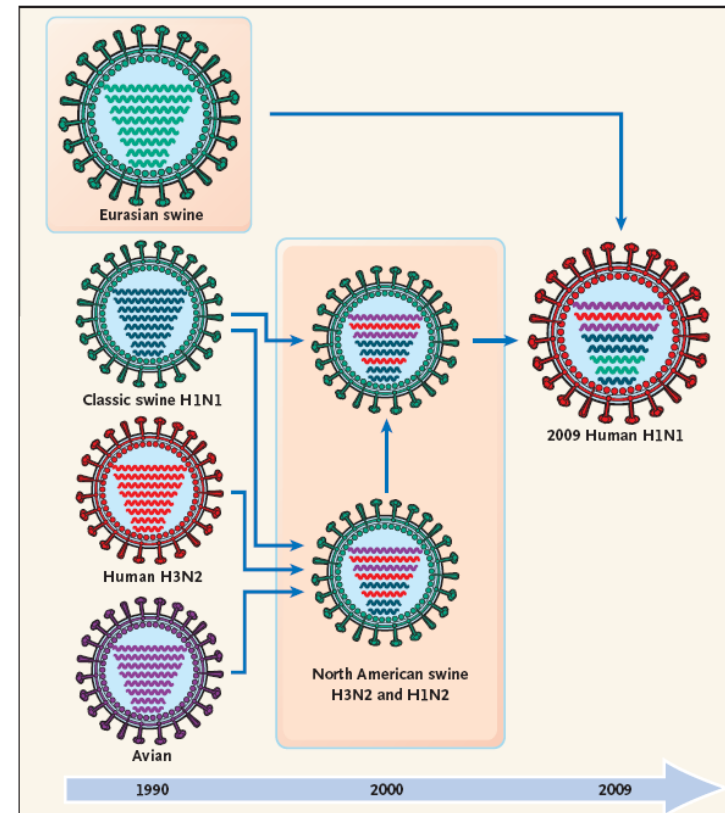


Figure 1. History of Reassortment Events in the Evolution of the 2009 Influenza A (H1N1) Virus.

Les Virus Influenza Pandémiques

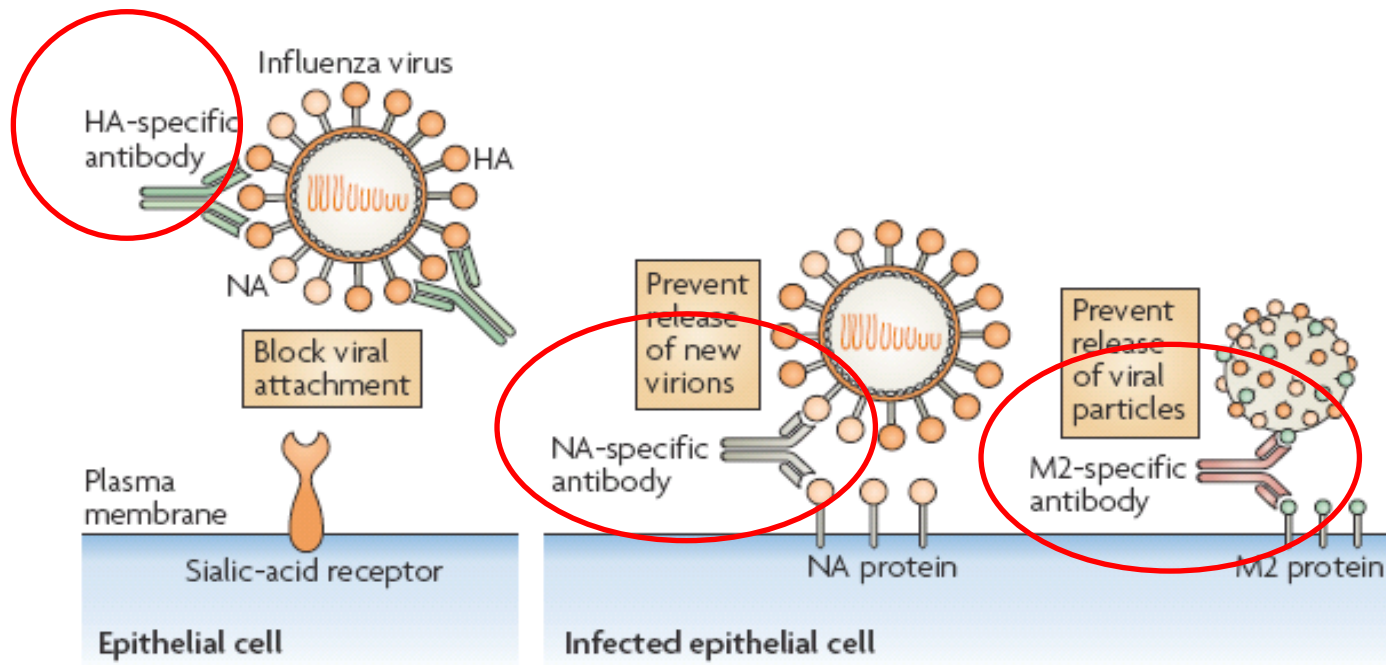
Année	Sous-type viral	Lieu d'origine
1889	A/H2N2	Europe
1898	A/H3N2	Europe
1918	A/H1N1	« grippe espagnole »
1957	A/H2N2	« grippe asiatique »
1968	A/H3N2	« grippe de Hong Kong »
2009	A/H1N1v	Mexique

Réponse Immunitaire Induite par les Virus Influenza

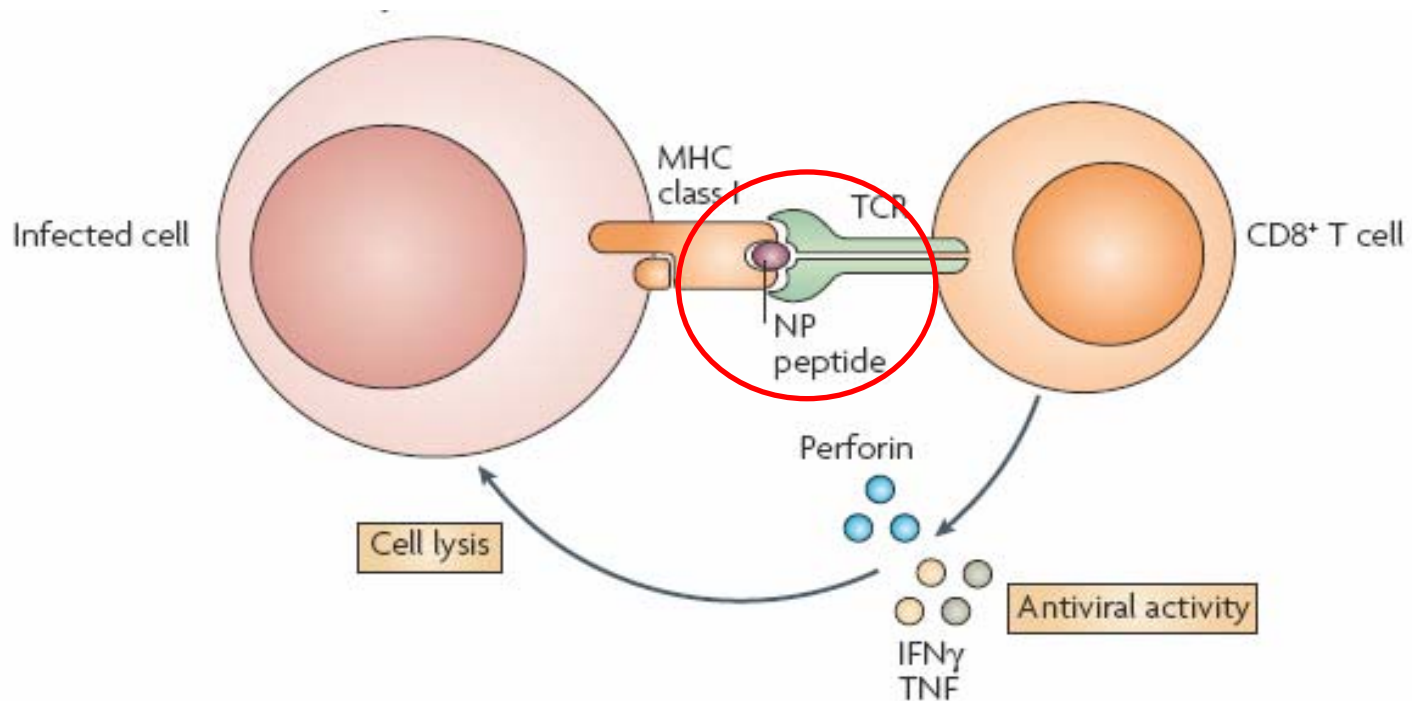
- Deux types de réponse :
 - Réponse humorale :
 - Anticorps neutralisants anti-HA.
 - Anticorps anti-NA et anti-protéine M2 (non neutralisants).
 - Réponse cellulaire :
 - Dirigée contre la nucléoprotéine et les polymérases virales.

- **Seuls les anticorps anti-HA sont susceptibles de prévenir la survenue de l'infection.**
- Les autres réponses permettent de **limiter** la diffusion de l'infection.

Réponse Immunitaire Humorale Induite par l'Infection à Virus Influenza



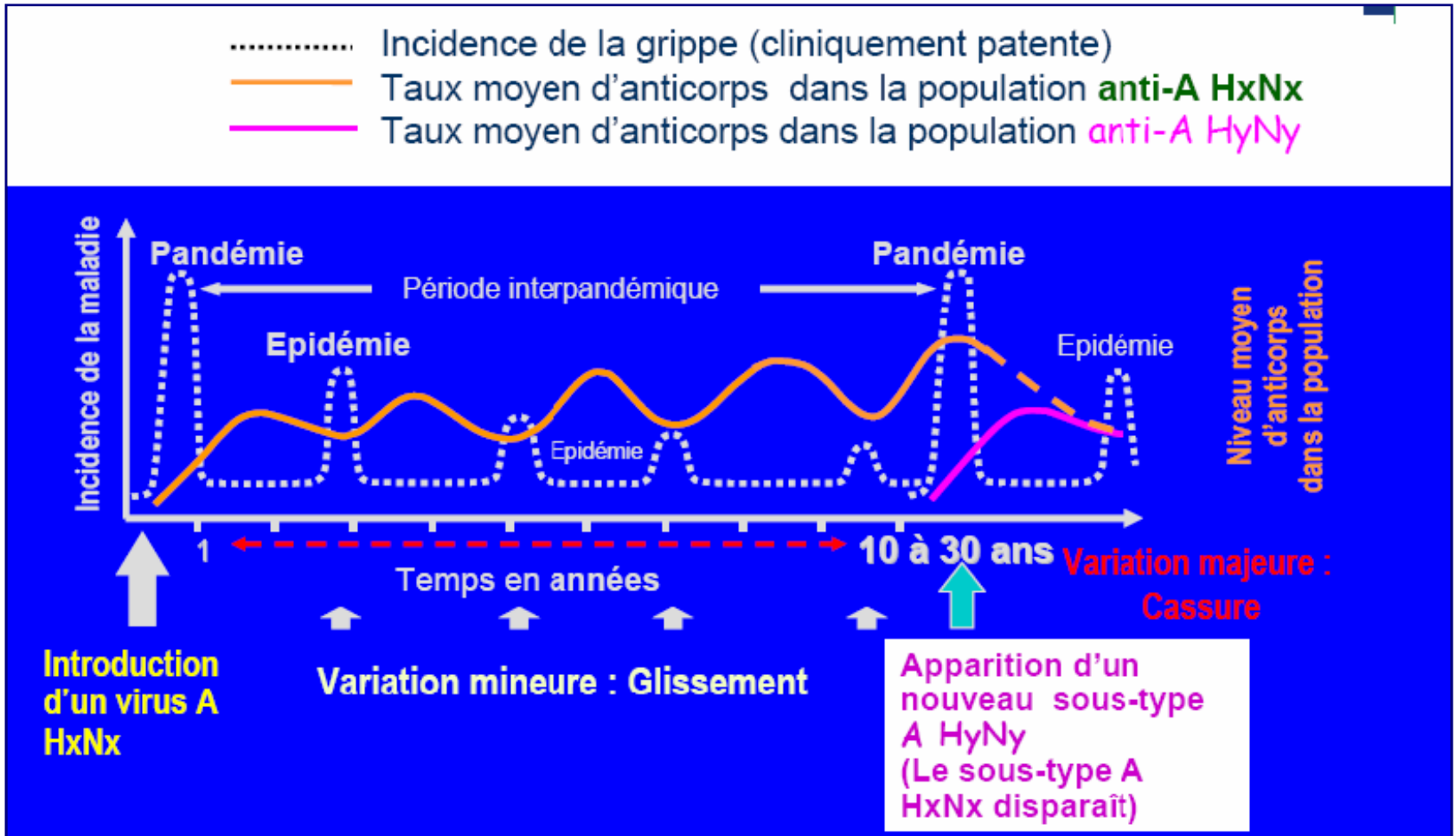
Réponse Immunitaire Cellulaire Induite par l'Infection à Virus Influenza



Reconnaissance par les **CD8 spécifiques des protéines virales** (nucléoprotéine ou RNA polymérases) des peptides viraux présentés par les molécules du CMH de classe 1)

Epidémiologie, Populations à risque

Épidémiologie de la Grippe



Les Pandémies Grippales du XX^{ème} et XXI^{ème} Siècle

Pandémie	Date	Décès (millions)	Virus impliqué	Index de sévérité
Grippe espagnole	1918-1920	30 à 100	A/H1N1	5
Grippe asiatique	1957-1958	1 à 1,5	A/H2N2	2
Grippe de Hong Kong	1968-1969	0,75 à 1	A/H3N2	2
Grippe A/H1N1v	2009-2010	20 000?	A/H1N1	1

Grippe : Populations à risque

Personnes à Risque Accru de Complications et de Décès liés à la Grippe

- Nourrissons < 2 ans.
- Personnes âgées > 65 ans.
- Sujets avec maladies chroniques sous-jacentes:
 - Insuffisance respiratoire (en particulier asthme chronique), rénale, cardiaque.
 - Affection neurologique ou musculo-squelettique avec répercussions sur la fonction cardiaque, pulmonaire ou rénale
 - Hépatopathie
 - Troubles métaboliques avec répercussions sur la fonction cardiaque, pulmonaire ou rénale (par exemple diabète)
 - Asplénie ou dysfonction splénique (y compris hémoglobinopathies)
 - Immunodéprimés (infection VIH, cancer, traitement immunosuppresseur)

Grippe Nosocomiale (i)

- Coïncide avec la circulation virale dans la communauté.
- Transmission interhumaine :
 - Par gouttelettes (toux, éternuement, parole).
 - Par contact direct.
- Persistance du virus sur les mains : 5 mn.
- Conséquences de la grippe nosocomiale :
 - Morbidité et mortalité très importante chez les patients fragilisés, âgés, nouveaux nés.
 - Fermeture d'unités, surcoût +++

Grippe Nosocomiale (ii)

- Personnel soignant non vacciné : source principale de grippe nosocomiale.
- Programme de surveillance hôpital au japon, 2003 :
 - Personnel soignant à l'origine de 50% des cas durant l'épidémie de grippe.
- Origine de l'infection des personnels soignants :
 - Communauté ou lieu de travail.
- Absentéisme et rupture des services de soins :
 - Au pic épidémique, étude sur 221 centres de soins, USA (CDC)
 - Absentéisme : 35%
 - Réduction du nombre de lits : 28% - Réduction lits d'USI : 43%
- Impact sur les coûts +++

Grippe en Milieu de Soins en France

- De 2001 à 2007 : 43 épisodes de grippe signalés à l'InVS :
 - 601 cas, 20 décès.
 - 95 % cas groupés, 86% caractère nosocomial.
- Épisodes survenus :
 - En centre hospitalier : 70% des cas.
 - En services de long séjour, rééducation ou personnes âgées : 58% des cas.

La Vaccination Antigrippale

Les Vaccins Antigrippaux (i)

- Souche vaccinale produite sur œuf embryonné de poule.
- Virus **inactivé, fragmenté.**
- Administré **sans adjuvant.**
(sauf Gripguard® dispensé par Novartis, AMM pour les personnes > 65 ans, contient un adjuvant de type squalèn »: le MF59)
- 3 souches (2 sous-types A, 1 sous-type B).
- Composition revue tous les ans adaptée à la surveillance épidémiologique.
- Pour 2010/2011 :
 - **A/H1N1/California/7/2009** (sous type pandémique)
 - **A/H3N2/Perth/16/2009**
 - **B/Brisbane/60/2008A**

Vaccins Grippe « saisonnier »®

• Agrippal	Novartis	Ag surface	oeuf
• Immugrip	Pierre Fabre	V fragmenté	oeuf
• Influvac	Solvay	Ag surface	oeuf
• Mutagrip	Sanofi Past	V fragmenté	oeuf
• Previgrip	Novartis	V fragmenté	oeuf
• Fluarix	GSK	V fragmenté	oeuf
• Vaxigrip	Sanofi Past	V fragmenté	oeuf
• <u>Gripguard</u>	Novartis	Ag surf + Adjuv	oeuf

CEMI 14 - 14/12/2009

- **TETAGRIP** (Sanofi Pasteur : vaccin combiné grippal tétanique)

Les Vaccins Antigrippaux (ii)

- **Effets secondaires du vaccin :**

- Fréquents (1-10%)
 - Locaux : douleur, œdème, erythème
 - Généraux : malaise, céphalées, fièvre, myalgies
- Rares
 - Syndrome de Guillain-Barré

- **Contre-indications :**

- Allergie à l'œuf
- Réaction allergique sévère à une vaccination antérieure

- **Syndrome de Guillain et Barré = complication exceptionnelle de la grippe saisonnière :**

- Fréquence habituelle : 2,8 cas pour 100.000 habitants
- Après grippe naturelle : 4 à 7 cas pour 100.000 grippés
- Après vaccin grippal saisonnier : 1 cas pour un million de vaccinés

Objectifs de la Vaccination Antigrippale

- Protection individuelle directe

Prévenir le risque de survenue de grippe et la morbi-mortalité liée à la grippe:

chez les sujets < 60 ans vaccinés, efficacité de l'ordre de 70% sur les gripes documentées virologiquement

(Monto AS N Engl J Med 2009 ;361:1260-7)

- Protection collective indirecte

Diminuer la transmission en particulier vers les sujets fragiles : jeunes enfants, sujets âgés, personnes hospitalisées

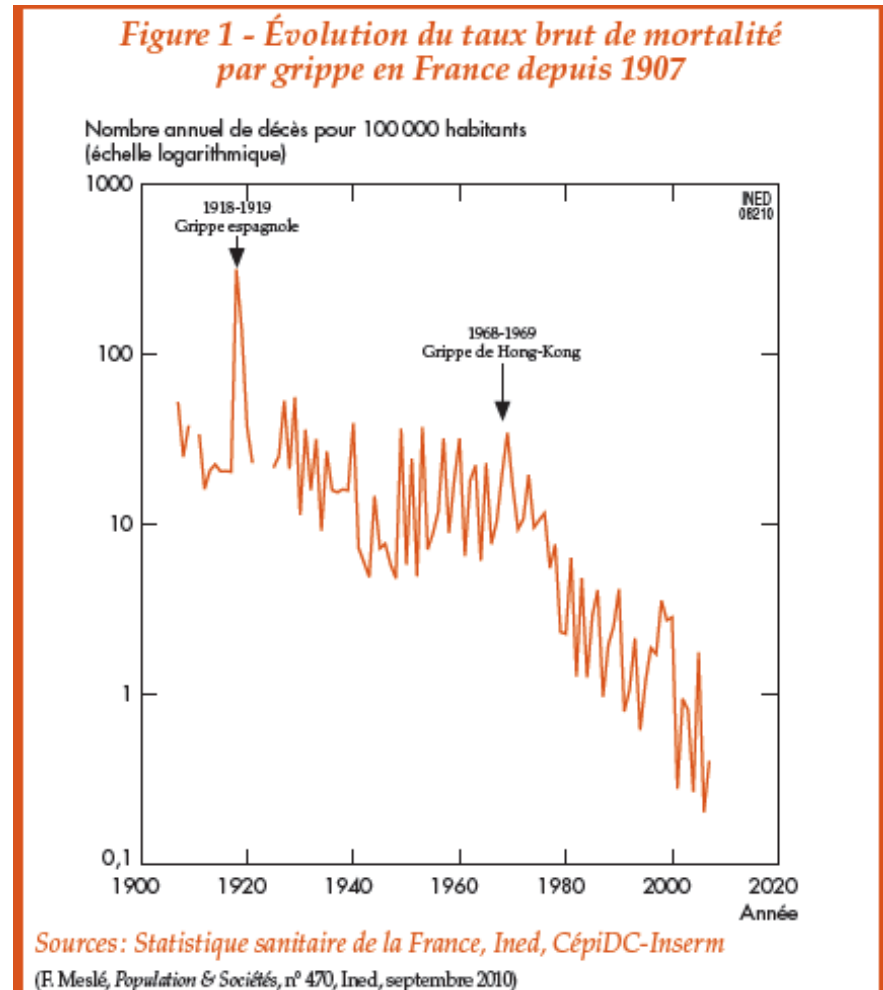
Efficacité de la vaccination antigrippale

Avant 1960: en France, environ 10 000 à 20 000 décès par an directement liés à la grippe

En 2005: 1 000 décès liés à la grippe

Diminution d'un facteur 10 du nombre de décès imputables à la grippe:

- Succès de la vaccination
- mais aussi de l'amélioration du niveau d'hygiène et de la prise en charge médicale



Modalités de la vaccination antigrippale

- Seringue unidose :
0,5 ml adulte, 0,25 ml enfant < 3 ans
- IM ou sous-cutanée profonde,
- Adulte : 1 injection tous les ans,
- Enfant < 8 ans jamais vacciné : 2 doses à 1 mois d'intervalle
- Peut être prescrite et pratiquée par une IDE à partir de la 2e injection

Les Vaccins Dirigés contre le Virus A(H1N1)v

- **Vaccins pandémiques**

- Développés dans le cadre de la grippe aviaire A(H5N1).
- Obtention d'une **AMM prototype (Mock Up vaccine)** :
 - Permettant d'obtenir un vaccin H1N1v seulement 4 mois après l'identification par l'OMS de la souche pandémique.

- **5 vaccins A(H1N1)v ont eu l'AMM**

- Deux vaccins inactivés, fragmentés, produit sur œuf, **avec adjuvant** :
 - Pandemrix® (GSK) + AS03
 - Focétria® (Novartis) + MF59
- Un vaccin **inactivé, virion entier**, cultivé sur cellule vero, **sans adjuvant**
 - Celvapan® (Baxter)
- Deux vaccins monovalents, de type vaccin saisonnier, inactivé, fragmenté :
 - **Sans adjuvant** (Panenza®, Sanofi Pasteur).
 - **Avec adjuvant** AF03 (Humenza®, Sanofi Pasteur).

Adjuvants (i)

- **Définition** : substances utilisées pour augmenter l'efficacité des vaccins (Alum, MF59, AS04, AS03) avec pour objectifs :
 - Réduction des doses d'antigènes.
 - Réponse immunitaire croisée.
- **Adjuvants pour les vaccins non grippaux** :
 - **AS04** :
 - Présent dans le Cervarix[®], vaccin déjà commercialisé.
 - **Sels d'Aluminium**
 - Utilisés de longue date (dTpolio, pneumocoque, hépatites...).
 - Recul de pharmacovigilance très important :
 - Ne fait apparaître que des effets indésirables locaux et bénins.
 - Causalité non établie ce jour avec les pathologies auto-immunes.

Adjuvants (ii) pour les Vaccins Grippaux : Squalènes

- **Substance organique naturelle présente dans des végétaux (olives, céréales) et fabriquée par les animaux et l'homme lors de la synthèse du cholestérol .**
- **Adjuvants de génération récente dite "huile dans l'eau".**
- **Études pré-cliniques chez l'animal:**
 - Pas de toxicité particulière, notamment de foeto-toxicité, ou de tératogénicité.
- **Études cliniques humaines avec vaccins comportant ces mêmes adjuvants :**
 - Pas de signal de risque.
 - Augmentation des réactions locales au point d'injection.
- **Syndrome de la guerre du Golfe et AC anti-squalène :**
 - Absence de causalité entre le syndrome et la présence des Ac.

Adjuvants (iii) : à Base de Squalène

- **MF59**

- Gripguard[®], vaccin saisonnier, autorisé depuis 2001 en France, 1997 dans d'autres pays (MF59).
- 45.000.000 doses, largement utilisé en Europe.
- Suivi de pharmacovigilance : pas de signal (tolérance, réaction immunologique anormale). (Pelligrini M, Vaccine 2009, sous presse)
- Adjuvant présent dans Focétria[®] (Novartis)

- **AS03**

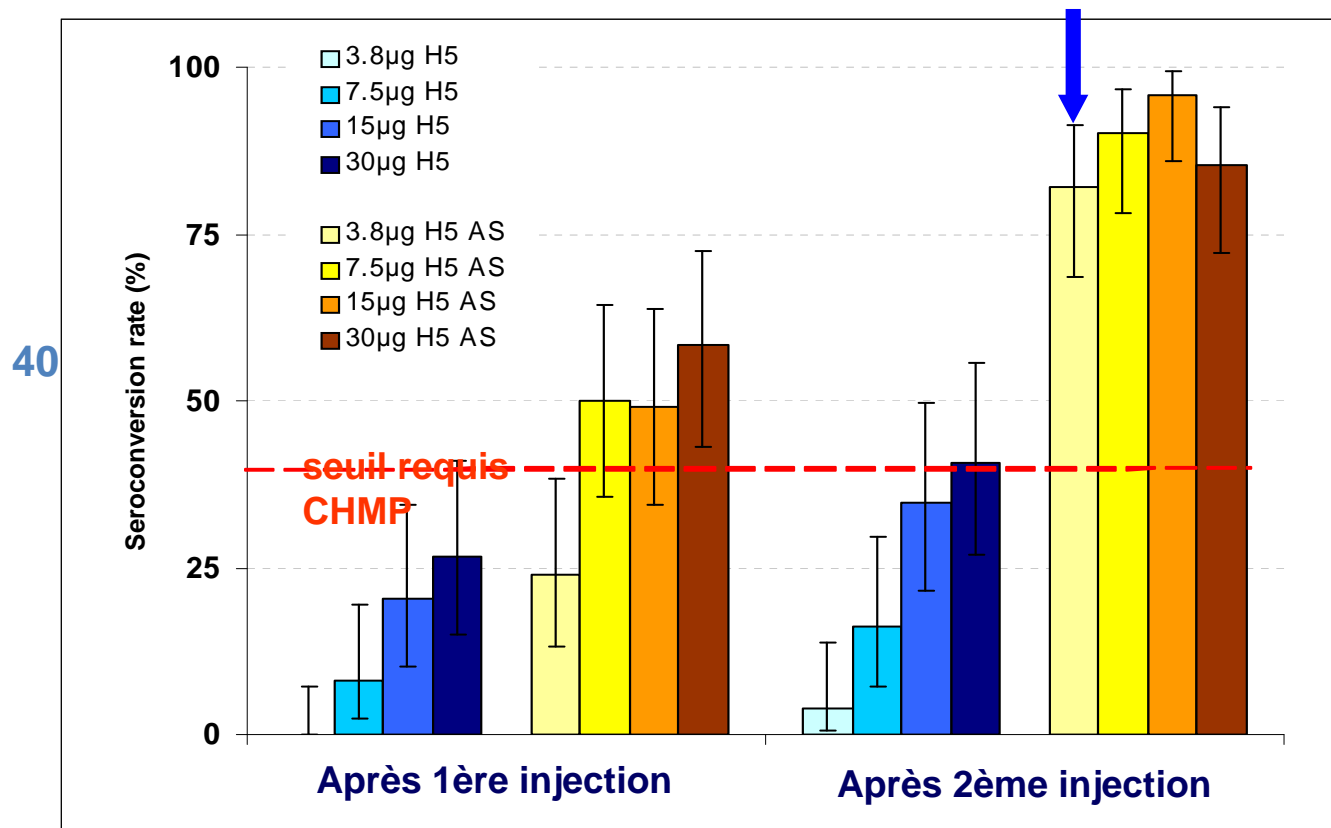
- Plus de 30 000 volontaires dans les essais cliniques.
 - H5N1, grippe saisonnière, H1N1, malaria.
- Adjuvant présent dans le vaccin Pandemrix[®] (GSK).
- Pas de signal de risque au cours des essais réalisés.

- **AF03**

- Présent dans le vaccin Humenza[®] (Sanofi Pasteur, non disponible).

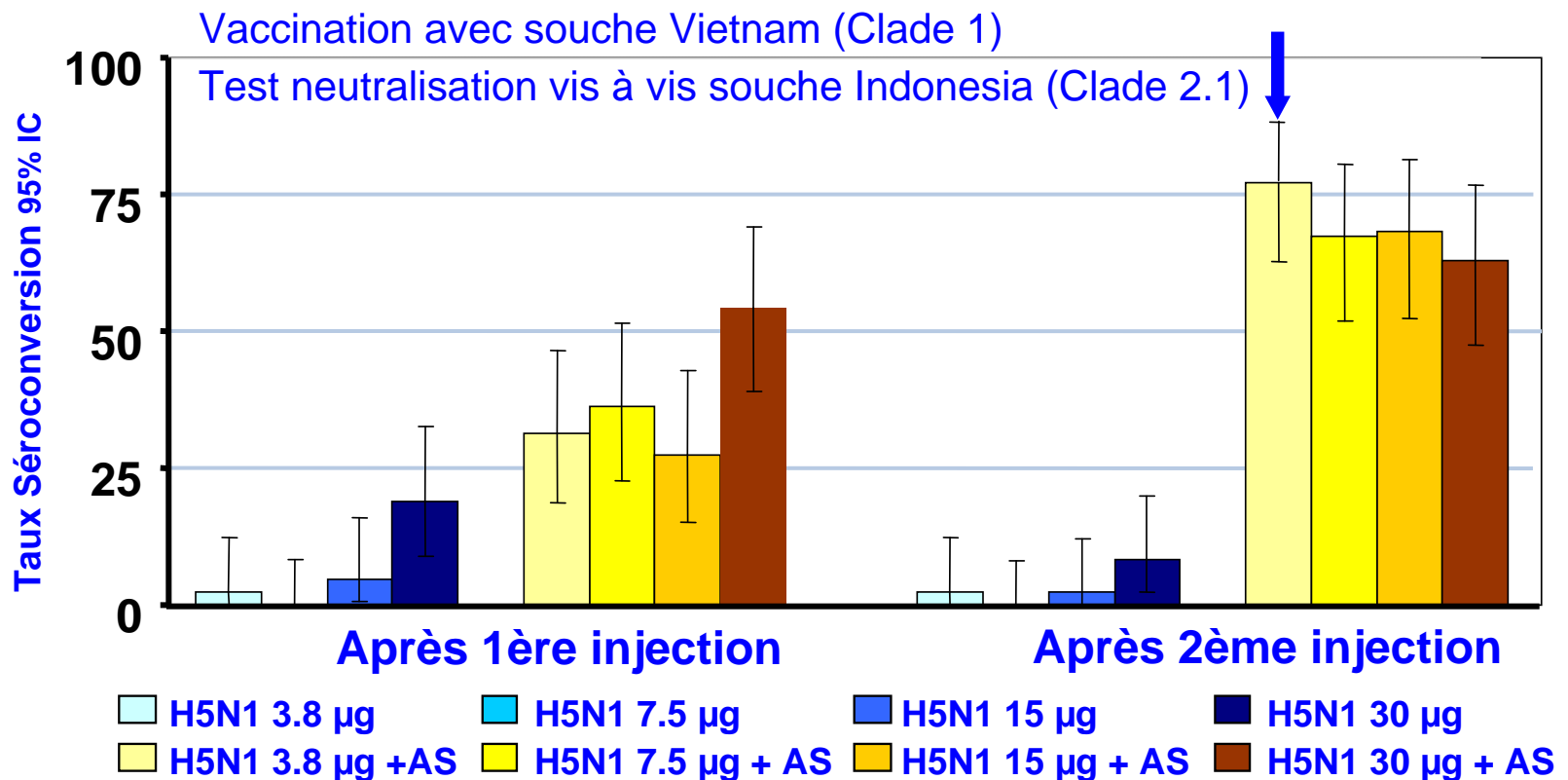
L'Utilisation d'un Adjuvant Permet de Réduire les Doses d'Antigène

Après 2 injections de la plus faible dose avec adjuvant (AS03), 82% des volontaires ont multiplié par 4 leur titre en Anticorps contre le virus H5N1 A/Vietnam/1194/04



L'Utilisation d'un Adjuvant Permet une Immunité Croisée

Après 2 injections de la plus faible dose avec adjuvant (AS03), 72% des volontaires ont des anticorps neutralisants contre H5N1 indonesia



Le Thiomersal (i)

- **Conservateur** contenant du mercure pour médicaments et vaccins.
 - Prévient la contamination bactérienne des vaccins +++
 - Améliore la stabilité des médicaments.
 - Très longtemps utilisé dans de nombreux vaccins.
- **Déficits neuropsychiques de l'enfant, atteintes rénales liées à une exposition précoce ?**
 - Association causale non établie (NEJM 27/09/2007).
 - AFSSAPS, EMEA, OMS
 - Risque neurologique non établi.
- **Vaccins :**
 - Doses minimales : 0,003% à 0,01% soit 25 à 50 μ g/dose
- **Toxicité a priori exclue à cette dose.**

Le Thiomersal (ii)

- Allergène de contact ?
 - Mais > 90% des patients ayant une allergie de contact ne développent pas d'allergie lors de l'administration du vaccin.
- Risque développement embryonnaire et foetal ?
 - Exposition alimentaire au méthylmercure : pas de risque de toxicité pour la femme enceinte.
- Incitation à la production de vaccins uni-doses sans thiomersal en vue d'une utilisation en pédiatrie et chez la femme enceinte.
 - Mais conservateur indispensable dans les présentations multi-doses.



**Les bénéfices de l'utilisation du thiomersal
l'emportent sur le risque toxicologique théorique**

Sécurité des vaccins H1N1-Pandemrix

- 3855 déclarations (dont 801 auto-déclarations) sur 4.1 millions de vaccins :
 - 9.4 pour 10 000 vaccins
 - 95.3% des cas d'intensité faible à modérée
 - 40.6% de réactions générales : douleurs diffuses, fièvre, syndrome pseudogrippal, fatigue
 - 24.9% de réactions locales : inflammation, douleurs
 - 17.8% de réactions neurologiques : céphalées, paresthésies, vertiges
 - 5% de réactions allergiques : prurit, érythème, urticaire
 - 11.7% de réactions digestives, ORL, respiratoires
- 139 cas graves :
 - 17 paresthésies
 - 8 allergies
 - 6 Guillain Barré
 - 4 poussées de SEP

Sécurité des vaccins H1N1-Panenza

- 549 déclarations sur 1.6 million :
 - 3.4 cas pour 10 000 vaccinations
 - 84.2% d'intensité bénigne à modérée
 - 40.5% de réactions générales : fièvre, syndrome pseudogrippal, douleurs
 - 16.5% de réactions allergiques
 - 9.8% de réactions neurologiques : paresthésies, céphalées, vertiges
 - 2.6% de réactions locales
- 27 cas graves :
 - 3 Guillain Barré
 - 2 poussées de SEP

Narcolepsie ?

- 22 cas en Europe (6 en France)
 - 21 avaient reçu le Pandemrix
 - 1 le Panenza
- Aucun lien de causalité établi pour l'instant
- Pas de surrisque lié au vaccin

Recommandations du HCSP pour la saison 2010-2011

Recommandations vaccinales antigrippales 2010-2011 (i)

- **Personnes âgées de 65 ans et plus.**
- **Enfants à partir de l'âge de 6 mois et adultes, y compris les femmes enceintes présentant des facteurs de risque pour la grippe saisonnière :**
 - Affections bronchopulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie bronchopulmonaire et mucoviscidose.
 - Cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves.
 - Néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs.
 - Drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose.
 - Diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime.
 - Dysfonctionnement du système immunitaire.
 - Personnes âgées de 6 mois et plus infectées par le VIH, quels que soient leur âge et leur statut immuno-virologique.

Recommandations vaccinales antigrippales 2010-2011 (ii)

- **Personnes séjournant dans un établissement ou service de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement, quel que soit leur âge.**
- **Enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique.**
- **Entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis :**
 - prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de bronchodysplasie
 - et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée.

Recommandations vaccinales antigrippales 2010-2011 (iii)

- **Risques professionnels :**

- Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère.

- Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

Conclusions