

Grippe : vers de nouveaux vaccins



Odile Launay
Hôpital Cochin, Paris



Liens d'intérêt

- Investigateur coordonnateur pour des essais vaccinaux avec MSD, GSK bio, spmsd, sanofi pasteur, Janssen : financement organismes d'appartenance
- Participation à des groupes de travail: Sanofi Pasteur, sanofi pasteur MSD, GlaxoSmithKline bio, Pfizer, Janssen
- Invitations à des congrès ou des journées scientifiques: GSK bio, sanofi pasteur MSD, Abbott, Pfizer, MSD, Gilead
- Autres :
 - coordinatrice du CIC Cochin Pasteur et du réseau national d'investigation clinique en vaccinologie (I-REIVAC)
 - coordinatrice du groupe de travail vaccination prévention de la Spilf (Société française de Pathologie Infectieuse de Langue Française)
 - Expert Infovac
 - vice-présidente du Comité Technique des Vaccinations (Haut Conseil de la Santé Publique) jusqu'en mars 2016

Fardeau global de la grippe

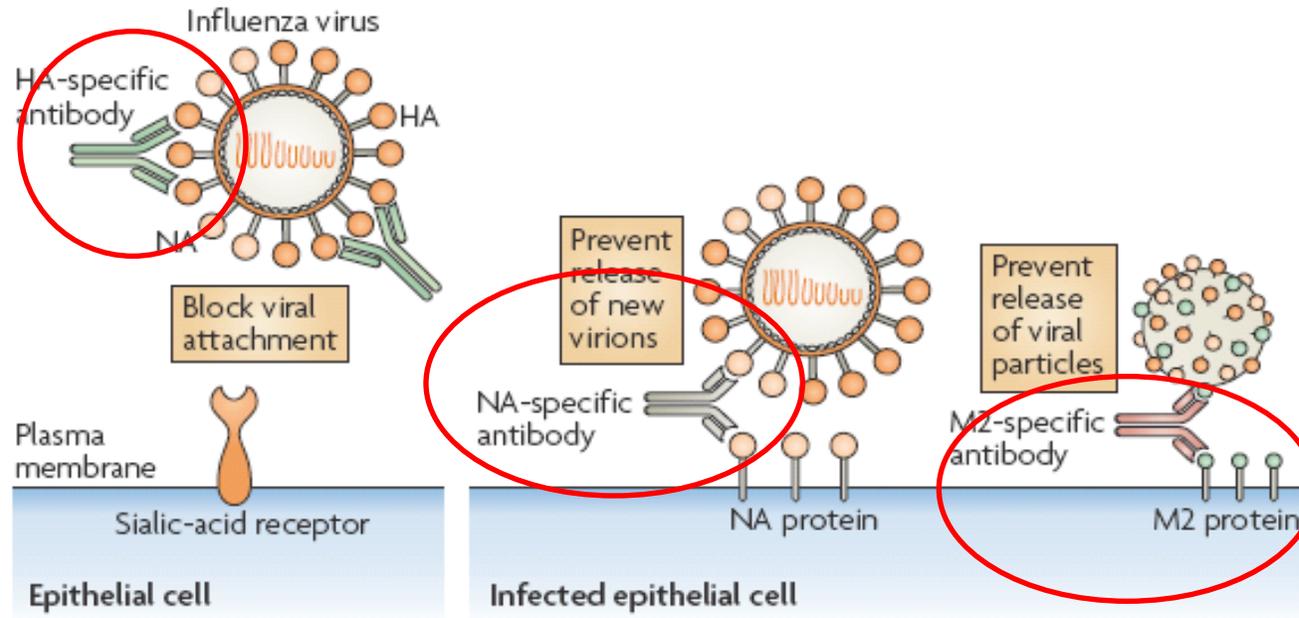
- Incidence cumulée de la grippe au cours des épidémies saisonnières: 20-30% des enfants et 5-10% des adultes.
- La grippe est responsable d'environ 500 000 décès par an (*Lozano R, et al, Lancet 2012*).
- La plupart des décès survient chez les personnes âgées et chez les personnes avec des comorbidités (cardiopulmonaires, immunodépression, diabète..) mais également chez la femme enceinte et le jeune enfant (but also pregnant women and young children)
- L'OMS recommande la vaccination grippale chez les personnes à haut risque: femmes enceintes, enfants de 6 mois à 5 ans, personnes âgées, personnes avec comorbidités et soignants (*WHO Wkly Epidemiol Rec. 2012;87(47):461-476*)

Réponse Immunitaire Induite par les Virus Influenza

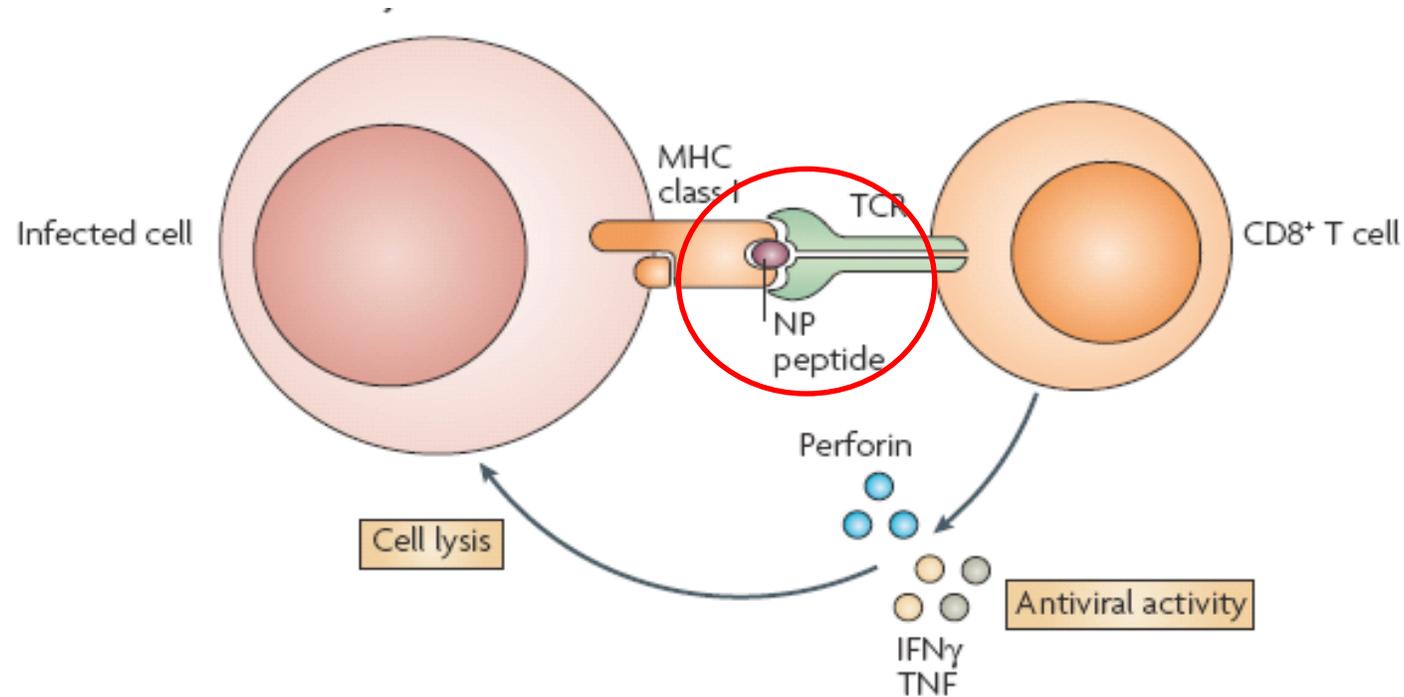
- Deux types de réponse :
 - Réponse humorale :
 - Anticorps neutralisants anti-HA.
 - Anticorps anti-NA et anti-protéine M2 (non neutralisants).
 - Réponse cellulaire :
 - Dirigée contre la nucléoprotéine et les polymérases virales.

- 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)

Vaccins grippaux disponibles en France

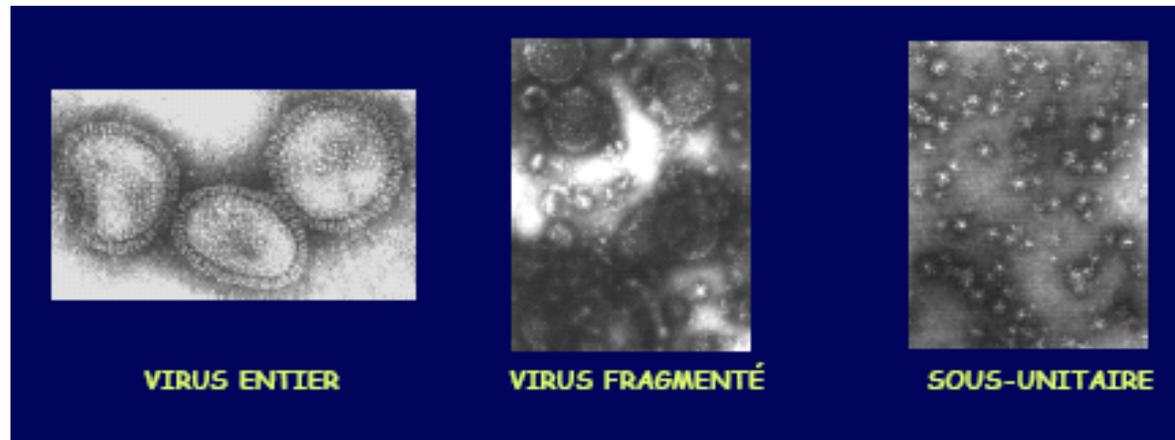
- Vaccins quadrivalents composés de **4 souches** :
 - 2 virus de sous-types A
 - 2 virus de lignées B
- **Composition revue tous les ans** adaptée à la surveillance épidémiologique (OMS)
- Souches vaccinales produites sur **œufs embryonnés** de poule
- **2 types de vaccins:**
 - **vaccins inactivés**, AMM à partir de l'âge de 6 mois
 - **vaccin vivant atténué**, AMM de 24 mois à 18 ans

Les vaccins antigrippaux inactivés

- Dosage : **15 µg** d'hémagglutinine de chacune des souches
- **Pas d'adjuvant**
- 1 dose administrée **annuellement** par **voie IM**
- Induisent une réponse essentiellement humorale systémique (Ac neutralisants anti-hémagglutinine), réponse de **de plus faible intensité**:
 - en primo vaccination: 2 doses si < 8 ans
 - chez les sujets âgés
 - et les personnes immunodéprimées.

Vaccins grippaux inactivés

- Virus vaccinal inactivé par formaldéhyde ou propionolactone
- Fragmentation de l'enveloppe lipidique par solvants organiques ou détergents:
 - vaccins fragmentés (Vaxigrip tétra, Fluarix tétra)
 - vaccins sous-unitaires (monomères agrégés d' HA et protéines structurales résiduelles NP après purification des autres constituants): Influvac, Influvac tétra



Vaccin antigrippal vivant atténué

Fluenz

- Contient **10^7 particules virales infectieuses** de chacune des 4 souches vaccinales
- Chacune des souches du vaccin
 - Est un **réassortant** entre la souche sauvage (produite sur œuf embryonné de poule) et une souche atténuée (produite sur cellules Vero),
 - Est **adaptée au froid** : capacité de se multiplier localement au niveau du nasopharynx à une température inférieure à celle du nasopharynx, soit 25°C à 33°C suivant la température de l'air inhalé,
 - Est **thermosensible**, limitant de fait leur niveau de réplication au niveau du tractus respiratoire inférieur.
- Fluenz induit une **réponse mucoale et systémique**:
 - Production d'IgA sécrétoires à la surface de l'arbre respiratoire supérieur,
 - Une réponse lymphocytaire T cytotoxique mucoale (CD8+)
 - Une réponse sérique (IgG et IgM), plus faible qu'avec le vaccin antigrippal injectable.

Vaccin antigrippal vivant atténué Fluenz : AMM

- **Indications thérapeutiques**

- Prévention de la grippe chez les sujets âgés de 24 mois à 18 ans pour qui la vaccination est recommandée,
- Intérêt ++ en primo-vaccination
- Intérêt ++ plus l'âge est jeune

- **Posologie et mode d'administration**

- 0,2 ml (0,1 ml dans chaque narine).
- Chez les enfants n'ayant pas été auparavant vaccinés contre la grippe saisonnière, une seconde dose devra être administrée dans un intervalle d'au moins 4 semaines.

- **Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients, à la gentamicine, aux oeufs ou aux protéines de l'oeuf.
- Immunodéprimés : Leucémie, Lymphome, Infection par le VIH non contrôlée, Immunodéficience cellulaire et corticostéroïdes à fortes doses.
- Grossesse

Vaccin grippal 2019/2020

Composition hémisphère Nord

- souche **A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09** : nouvelle souche en remplacement de la souche **A/Michigan/45/2015 (H1N1)** utilisée lors de la saison précédente ;
- Souche **A/Kansas/14/2017 (H3N2)** : nouvelle souche en remplacement de la souche **A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)** utilisée lors de la saison précédente ;
- Souche **B/Colorado/06/2017 (lignée B/Victoria/2/87)** : sans changement
- Souche **B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata/16/88)** : souche ajoutée en 2018/2019 pour les vaccins tétravalents : sans changement.

➤ @ ✚ Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis

Michael T Osterholm, Nicholas S Kelley, Alfred Sommer, Edward A Belongia

- Méta analyse, essais vaccin vs placebo, grippe confirmée virologiquement (RT-PCR ou culture)
- **Vaccin trivalent inactivé** : 8 études randomisées chez adulte de 18- 65 ans

Efficacité poolée chez l'adulte = 59% [95% CI 51–67] (16%-76%)

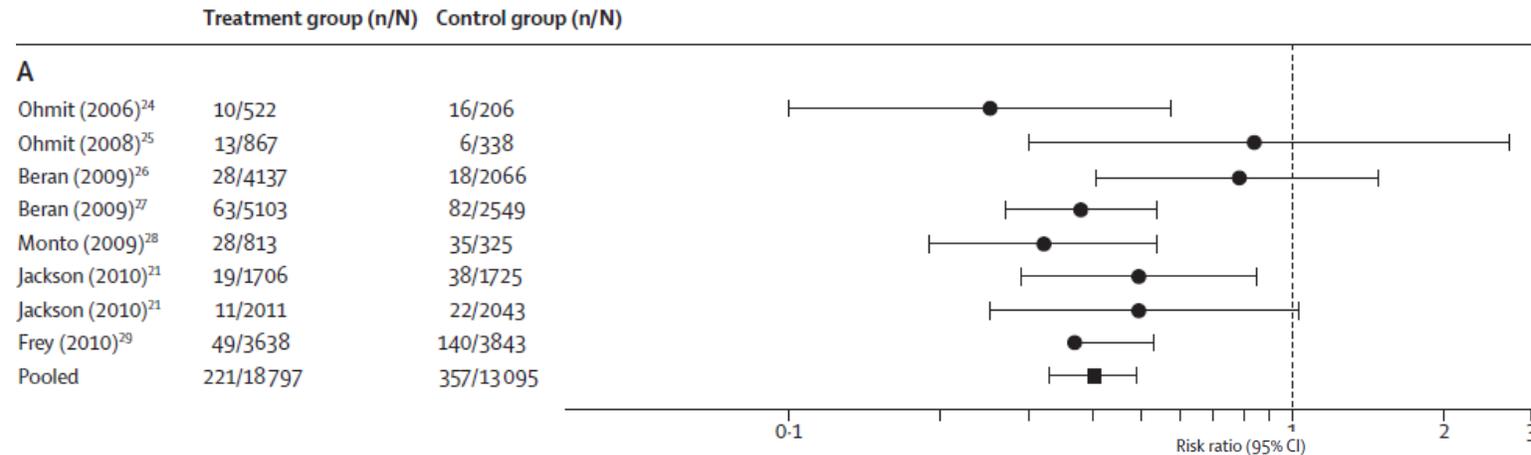


Figure 2: Vaccine efficacy compared with placebo (Mantel-Haenszel random-effects model)



Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis

Michael T Osterholm, Nicholas S Kelley, Alfred Sommer, Edward A Belongia

- 1 seule étude chez l' enfant de 6-23 mois (2 années consécutives)

	Population (dates)	Patients randomly allocated to receive TIV and placebo	Vaccine efficacy (95% CI)	Reported antigenic match
Adults (18–64 years)				
Ohmit et al (2006) ²⁴	Healthy adults aged 18–46 years (2004–05)	728	75% (42 to 90)	Type A: drifted H3N2; type B: mixed lineage
Ohmit et al (2008) ²⁵	Healthy adults aged 18–48 years (2005–06)	1205	16% (–171 to 70)	Type A: drifted H3N2; type B: lineage mismatch (1 isolate)
Beran et al (2009) ²⁶	Healthy adults aged 18–64 years (2005–06)	6203	22% (–49 to 59)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: lineage mismatch
Beran et al (2009) ²⁷	Healthy adults aged 18–64 years (2006–07)	7652	62% (46 to 73)	Type A: similar H3N2; type B: lineage mismatch
Monto et al (2009) ²⁸	Healthy adults aged 18–49 years (2007–08)	1139	68% (46 to 81)	Type A: drifted H3N2; type B: lineage mismatch
Jackson et al (2010) ²¹	Healthy adults aged 18–49 years (2005–06)	3514	50%† (14 to 71)	Type A: similar H3N2; type B: lineage mismatch
Jackson et al (2010) ²¹	Healthy adults aged 18–49 years (2006–07)	4144	50%† (–3 to 75)	Type A: similar H3N2; type B: mixed lineage
Frey et al (2010) ²⁹	Healthy adults aged 18–49 years (2007–08)	7576	63% (one-sided 97.5% lower limit of 47%)	Type A: mixed strains; type B: lineage mismatch
Madhi et al (2011) ³⁰	Adults aged 18–55 years with HIV infection (2008–09)	506	76% (9 to 96)	Type A: drifted H1N1; type B: not reported
Children (6–24 months)				
Hoberman et al (2003) ³¹	Healthy children aged 6–24 months (1999–2000)	411	66% (34 to 82)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: not reported
Hoberman et al (2003) ³¹	Healthy children aged 6–24 months (2000–01)	375	–7% (–247 to 67)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: lineage match

No studies were available for adults aged 65 years or older or children aged 2–17 years. *One other study by Loeb and colleagues²⁷ met inclusion criteria and contained data for all age groups. †Our calculation.

Table 2: Randomised controlled trials of trivalent inactivated vaccine (TIV) meeting inclusion criteria*

- pas d' étude chez les personnes > 65 ans

Efficacité du vaccin quadrivalent inactivé chez l'enfant 6-35 mois

Prevention of vaccine-matched and mismatched influenza in children aged 6–35 months: a multinational randomised trial across five influenza seasons  

- Essai de phase 3, observer-blinded, international
- 12018 enfants de 6 mois à 3 ans recrutés sur 5 ans randomisés entre vaccin quadrivalent ou vaccin contrôle autre que grippe
- **Efficacité vaccinale (grippe documentée) :**
 - 63% (97.5% CI 52–72) contre les gripes modérées/sévères
 - 50% (42–57) contre toutes les formes de grippe



Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies

Lancet Infect Dis 2016;
16: 942-51

Edward A Belongia, Melissa D Simpson, Jennifer P King, Maria E Sundaram, Nicholas S Kelley, Michael T Osterholm, Huong (

Revue systématique et méta-
analyse des études 'test négative
design'

2004-2015 : 56 études

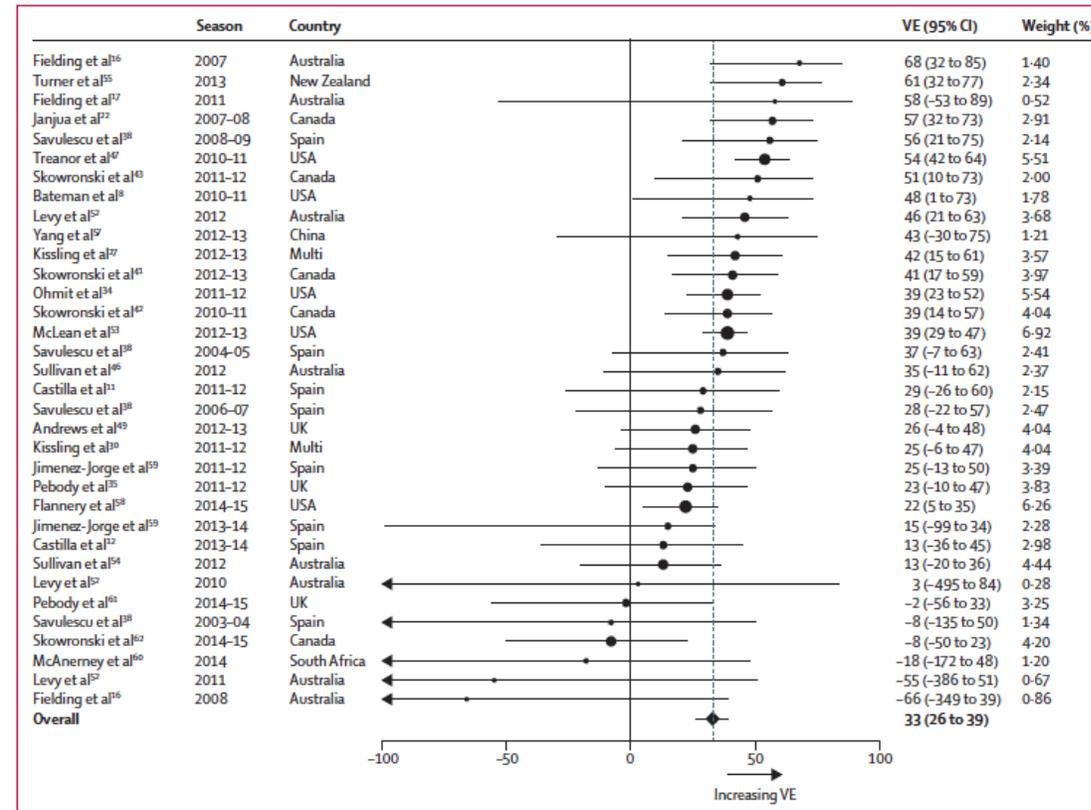


Figure 1: VE for H3N2 in studies without age restriction



Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies

Lancet Infect Dis 2016;
16: 942-51

Edward A Belongia, Melissa D Simpson, Jennifer P King, Maria E Sundaram, Nicholas S Kelley, Michael T Osterholm, Huong (

H1N1>B>H3N2

EV inférieure
chez les sujets
âgés

	Vaccine type	Pooled VE (%)	Pooled standard error	VE estimates (n)	p value for heterogeneity	I ²
Type B	Seasonal	54% (46-61)	0.083	36	<0.0001	61.3
H3N2	Seasonal	33% (26-39)	0.050	34	0.005	44.4
H1N1pdm09	Seasonal	61% (57-65)	0.048	29	0.783	0.0
H1N1pdm09	Monovalent	73% (61-81)	0.188	10	0.217	31.4
H1N1 (pre-2009)	Seasonal	67% (29-85)	0.397	5	0.093	57.6

Data in parentheses are 95% CIs. VE=vaccine effectiveness.

Table 2: Pooled VE by type and subtype in studies without age restriction

Older adults†						
Type B	Seasonal	63% (33 to 79)	0.295	3	0.989	0.0
H3N2	Seasonal	24% (-6 to 45)	0.166	6	0.416	17.6
H1N1pdm09	Seasonal	62% (36 to 78)	0.267	3	0.906	0.0

VE=vaccine effectiveness. * Pooled VE was not calculated for two studies reporting VE against H1N1 (pre-2009) in paediatric age groups. †One VE estimate for monovalent vaccine in older adults is not shown.

Table 3: Pooled vaccine effectiveness in paediatric age groups, working-age adults, and older adults



Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies

Edward A Belongia, Melissa D Simpson, Jennifer P King, Maria E Sundaram, Nicholas S Kelley, Michael T Osterholm, Huong Q McLean

Effectiveness pour le sous-type A(H3N2) : 7% (2014-15) à 46% (2010-11)
33% (22-43 ; $I^2 = 56,1$) pour les virus antigéniquement proches,
23% (2-40 ; $I^2 = 55,6$) pour les variants

	Pooled VE (%)	Pooled standard error	VE estimates (n)*	p value for heterogeneity	I^2
H3N2 by season					
2010-11	46% (30 to 58)	0.131	5	0.368	26.1
2011-12	32% (23 to 40)	0.063	9	0.626	0.0
2012-13	40% (32 to 46)	0.059	6	0.644	0.0
2013-14	10% (-25 to 35)	0.164	3	0.913	0.0
2014-15	7% (-32 to 34)	0.179	3	0.051	74.3
H3N2 by antigenic similarity					
Variant	23% (2 to 40)	0.126	6	0.081	55.6
Similar	33% (22 to 43)	0.080	12	0.014	56.1

RESEARCH NEWS

**Annual flu vaccination reduces risk of death in patients with heart failure, study finds**

Circulation

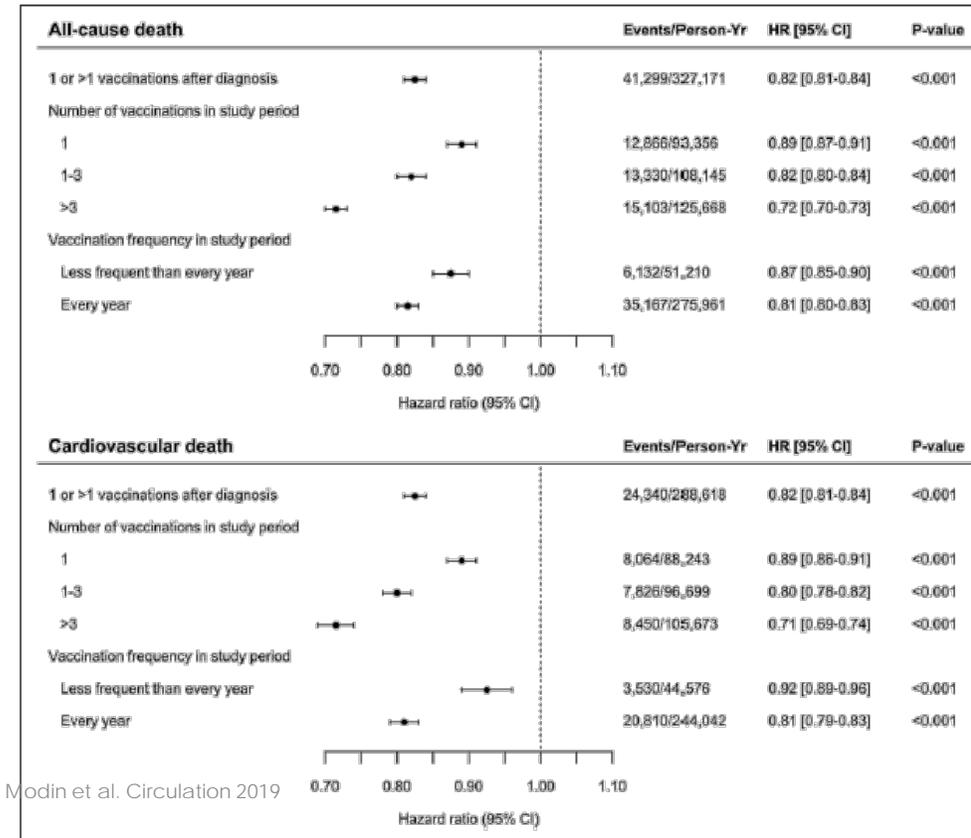
The new study is the largest cohort study to investigate the association between the vaccination and survival in unselected patients with heart failure. The researchers searched the Danish National Patient Registry to identify all 134 048 people newly diagnosed with heart failure between 1 January 2003 and 1 June 2015. They then followed them up for influenza vaccination and death using national databases.

Results, reported in *Circulation*, showed that vaccination coverage of the study cohort ranged from 16% to 54% during the median follow-up time of 3.7 years.

Patients receiving one or more flu vaccinations had an 18% lower risk of all-cause death than those not vaccinated after adjusting for confounding factors including comorbidities and medications (hazard ratio 0.82; 95% confidence interval, 0.81 to 0.84; $P < 0.001$). Their risk of cardiovascular death was also reduced by 18% (HR 0.82; 95% CI, 0.81 to 0.84; $P < 0.001$).

Effectiveness : amélioration de la survie à long terme chez les patients insuffisants cardiaques

- Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, **la vaccination grippale réduit le risque de mortalité cardiovasculaire et toutes causes** après ajustement sur tous les facteurs de confusion.
- **Les vaccinations fréquentes et précoces dans l'année étaient associées à de plus grandes réductions du risque de mortalité** en comparaison avec une vaccination intermittente et tardive.





Review

Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis



Alexander Domnich^a, Lucia Arata^a, Daniela Amicizia^a, Joan Puig-Barberà^b, Roberto Gasparini^a,
Donatella Panatto^{a,*}

Vaccine 35 (2017) 513–520

Table 2

MF59-TIV effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza and hospitalization for pneumonia/influenza in community-dwelling elderly.

Outcome	Study [Ref.]	VE (95% CI), %	aVE (95% CI), %
Laboratory-confirmed influenza	Puig-Barberà [27]	43.8 (–56.1 to 79.7)	43.2 (–111.2 to 84.7) ^a
	Van Buynder [29]	73 (14–92)	72 (2–93) ^b
Hospitalization for pneumonia/influenza	Puig-Barberà [24]	9 (–23 to 32)	48 (20–66) ^c
	Puig-Barberà [26]	27 (–35 to 60)	69 (29–86) ^d
	Gasparini [30]	95.2 (64.6–99.4)	87.8 (–39.4 to 98.9) ^e
	Spadea [32]	52 (36–63)	49 (30–60) ^f

- MF59 TIV Vaccine efficacy has not been evaluated in a randomized controlled study.
- A meta analysis was performed including 11 studies:
6 case-control, 3 cohort, 3 prospective case control studies.
 - MF59-TIV adjusted VE : 51% (95%CI: 39%-61%) against hospitalizations for pneumonia/influenza.

Limites des vaccins actuels

- Efficacité limitée en particulier chez les personnes âgées et/ou immunodéprimées
- Variable en fonction des virus circulants H1N1 > B > H3N2
- Durée limitée dans le temps
- Administration annuelle
- Nouveaux vaccins : nombreuses recherches

Vaccins de demain

Vaccin grippe « high dose »

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults

Carlos A. DiazGranados, M.D., Andrew J. Dunning, Ph.D., Murray Kimmel, D.O.,
Daniel Kirby, B.Sc., John Treanor, M.D., Avi Collins, B.Sc.N.,
Richard Pollak, D.P.M., Janet Christoff, R.N., John Earl, M.D.,
Victoria Landolfi, M.Sc., M.B.A., Earl Martin, D.O., Sanjay Gurunathan, M.D.,
Richard Nathan, D.O., David P. Greenberg, M.D., Nadia G. Tornieporth, M.D.,
Michael D. Decker, M.D., M.P.H., and H. Keipp Talbot, M.D., M.P.H.

N ENGL J MED 371;7 NEJM.ORG AUGUST 14, 2014

- **Vaccin « High Dose »**

- 60 microgramme d'HA par souches (vs 15 pour le vaccin standard)

- essai randomisé en double aveugle conduit dans 126 centres aux USA et Canada durant la saison 2011/2012 et 2012/2013 chez **31 898 personnes > 65 ans**

- **Principaux résultats**

- pas de différence en terme d'EI,

- meilleure immunogénicité,

- **efficacité relative du vaccin HD par rapport au vaccin standard sur les gripes confirmées virologiquement:**

24,2% (95%IC: 9.7;36.5)



Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial

Stefan Gravenstein, H Edward Davidson, Monica Taljaard, Jessica Ogarek, Pedro Gozalo, Lisa Han, Vincent Mor

Summary

Lancet Respir Med 2017;
5:738-46

Background Immune responses to influenza vaccines decline with age, reducing clinical effectiveness. We compared the effect of the more immunogenic high-dose trivalent influenza vaccine with a standard-dose vaccine to identify the

- Clinical trials have shown higher immunogenicity and superior efficacy in preventing influenza of high-dose vaccine in community-dwelling older adults compared with standard-dose trivalent vaccine.
- Effectiveness of HD influenza vaccines in older adults living in nursing homes were needed.
- The objective of this cluster-randomized study was to compare the effect of the HD TIV with a SD TIV on reducing hospital admissions of nursing home residents in the USA.
- The primary outcome was hospital admissions related to pulmonary infection and ILI identified from MEDICARE hospital database



Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial

Stefan Gravenstein, H Edward Davidson, Monica Taljaard, Jessica Ogarek, Pedro Gozalo, Lisa Han, Vincent Mor

Summary

Lancet Respir Med 2017;
5:738-46

Background Immune responses to influenza vaccines decline with age, reducing clinical effectiveness. We compared the effect of the more immunogenic high-dose trivalent influenza vaccine with a standard-dose vaccine to identify the

- 823 facilities were recruited, housing 92 269 residents.
- The incidence of respiratory-related hospital admission was lower in facilities where residents received HD TIV than in those that received the SD TIV.
- Adjusted relative risk 0.873, 95% CI: 0.776-0.982, p=0.023.

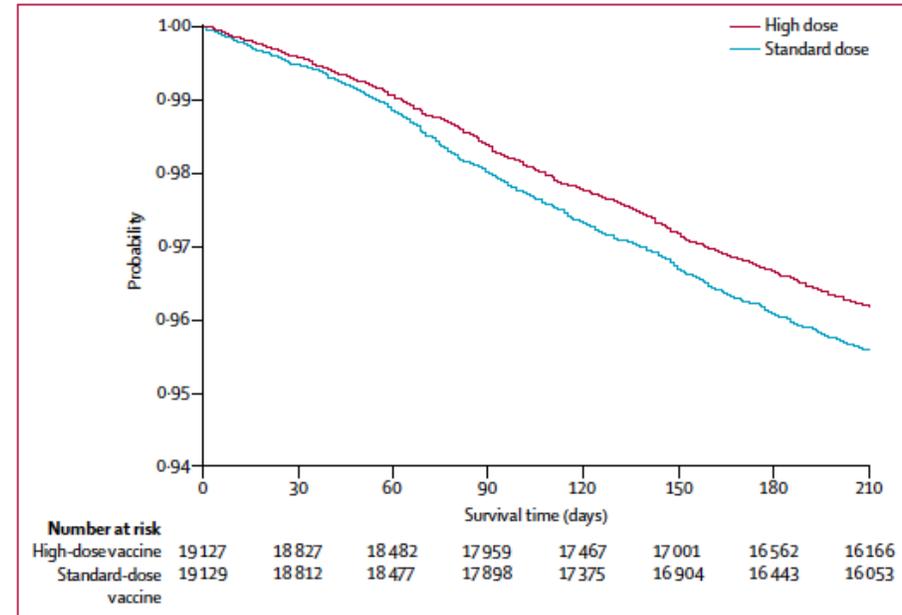


Figure 2: Time to first hospitalisation for respiratory illness during the influenza season in residents assigned to either high-dose or standard-dose influenza vaccine for the season 2013-14

Interpretation When compared with standard-dose vaccine, high-dose influenza vaccine can reduce risk of respiratory-related hospital admissions from nursing home residents aged 65 years and older.

Vaccin grippe recombinant

- Hemagglutinine (protéine recombinante) de 4 souches de virus grippal (45 microgramme/souche) vs vaccin quadrivalent inactivé classique
- Essai comparatif randomisé, 9003 participants > 50 ans
- Bonne tolérance
- efficacité relative du vaccin recombinant par rapport au vaccin standard sur les gripes confirmées virologiquement : 30% (95%IC: 10;47)

ORIGINAL ARTICLE

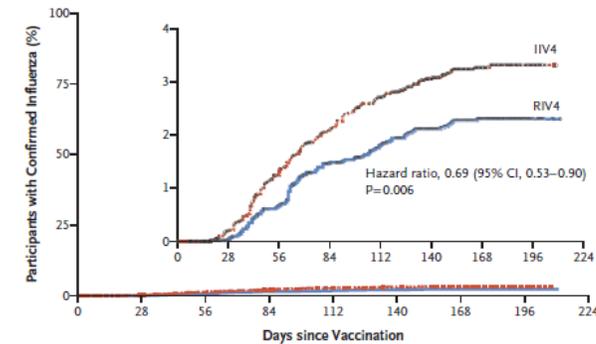
Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older

Lisa M. Dunkle, M.D., Ruvim Izikson, M.D., M.P.H., Peter Patriarca, M.D., Karen L. Goldenthal, M.D., Derek Muse, M.D., Janice Callahan, Ph.D., and Manon M.J. Cox, Ph.D.,

N Engl J Med 2017;376:2427-36.

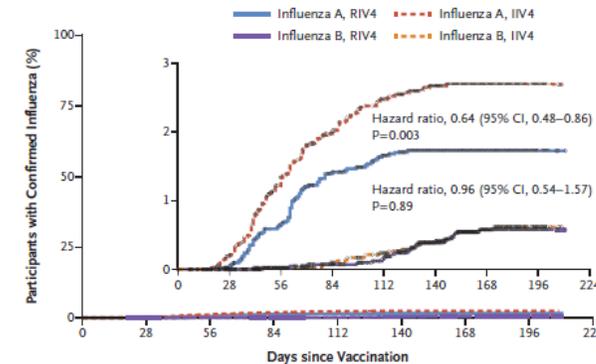
DOI: 10.1056/NEJMoa1608862

A Any Strain of Influenza



No. of Participants	0	28	56	84	112	140	168	196	224
RIV4	4303 (0)	4266 (2)	4200 (29)	4124 (63)	4074 (77)	3843 (89)	2322 (96)	15 (96)	0 (96)
IIV4	4301 (0)	4261 (9)	4176 (58)	4116 (90)	4063 (115)	3817 (130)	2324 (137)	14 (138)	0 (138)

B Type A or Type B Influenza



No. of Participants	0	28	56	84	112	140	168	196	224
Influenza A, RIV4	4303 (0)	4266 (2)	4201 (28)	4127 (60)	4081 (70)	3859 (73)	2339 (73)	15 (73)	0 (73)
Influenza A, IIV4	4301 (0)	4261 (9)	4177 (57)	4120 (27)	4073 (105)	3832 (113)	2336 (114)	14 (114)	0 (114)
Influenza B, RIV4	4303 (0)	4268 (0)	4228 (1)	4184 (3)	4144 (7)	3915 (16)	2371 (23)	16 (23)	0 (23)
Influenza B, IIV4	4301 (0)	4270 (0)	4232 (1)	4201 (1)	4167 (10)	3924 (17)	2395 (23)	14 (24)	0 (24)

Comparative Immunogenicity of Enhanced Seasonal Influenza Vaccines in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis

Tiffany W. Y. Ng¹, Benjamin J. Cowling¹, HuiZhi Gao¹, and Mark G. Thompson²

Table 3. Pooled Estimates of Postvaccination Titer Ratio to Standard-Dose Vaccine by Enhanced Vaccine Type

Vaccine Strains	Pooled Estimate (95% CI) of Postvaccination Titer Ratio by Vaccine Type [n of studies; <i>I</i> ² Statistic ^a as %]			<i>P</i> Value for Between-Vaccine Differences ^b	<i>P</i> Value for Post Hoc Comparison Between Vaccine Types ^b		
	High Dose	Intradermal	MF59 Adjuvanted		High Dose vs Intradermal	High Dose vs MF59 Adjuvanted	Intradermal vs MF59 Adjuvanted
A(H1N1)	1.72 (1.61–1.84) [9; 60]	1.22 (1.03–1.43) [8; 75]	1.28 (1.12–1.46) [16; 80]	<.01	<.01	<.01	.59
A(H3N2)	1.82 (1.73–1.91) [9; 25]	1.32 (1.10–1.59) [8; 84]	1.52 (1.35–1.72) [19; 75]	.01	<.01	.04	<.01
B/Yamagata	1.49 (1.29–1.72) [4; 46]	... ^c	1.33 (1.22–1.45) [10; 10]	.20 ^d	... ^c	.10	... ^c
B/Victoria	1.44 (1.32–1.56) [5; 73]	1.18 (1.06–1.30) [7; 66]	1.21 (1.11–1.33) [6; 40]	<.01	<.01	.01	.64

Perspectives

Un vaccin grippal « universel »?

Objectif: Vaccin qui pourrait être efficace contre différents sous-types de virus et utilisé en période épidémique ou pandémique

- nécessite d'identifier une protéine virale (ou une partie stable d'une protéine instable) nécessaire à la réplication virale et conservée entre les différents types/sous types/lignées
- pas de corrélation de protection: importance de l'immunité cellulaire+++
- immunité humorale: Glycoprotéine NA ? Epitopes de HA?
- **immunité cellulaire:**
 - protéine M2** : bon candidat, chez l'animal permet une immunité croisée et limite la sévérité de l'infection, MAIS problème de mutation, pas de donnée d'efficacité chez l'homme
- nucleoprotéines

Article

Safety and Immunogenicity of the Heterosubtypic Influenza A Vaccine MVA-NP+M1 Manufactured on the AGE1.CR.pIX Avian Cell Line

Pedro M. Folegatti ^{1,*}, Duncan Bellamy ¹, Amy Flaxman ¹, Catherine Mair ¹, Chris Ellis ², Raquel L. Ramon ¹, Fernando Ramos Lopez ¹, Celia Mitton ¹, Megan Baker ¹, Ian Poulton ¹, Alison Lawrie ¹, Rachel Roberts ¹, Angela Minassian ¹, Katie J. Ewer ¹, Thomas G. Evans ², Adrian V. S. Hill ¹ and Sarah C. Gilbert ¹

- Vecteur recombinant MVA exprimant la protéine M1 et les NP
- Essai de phase 1: « first in man administration »: bons résultats en termes de sécurité et d'immunogénicité
- Mise en place de 2 essais de phase 2b:
 - un essai de challenge infectieux chez des volontaires sains
 - un essai dans une population exposée
- Résultats attendus pour 2020

Vaccin grippe en « patch »

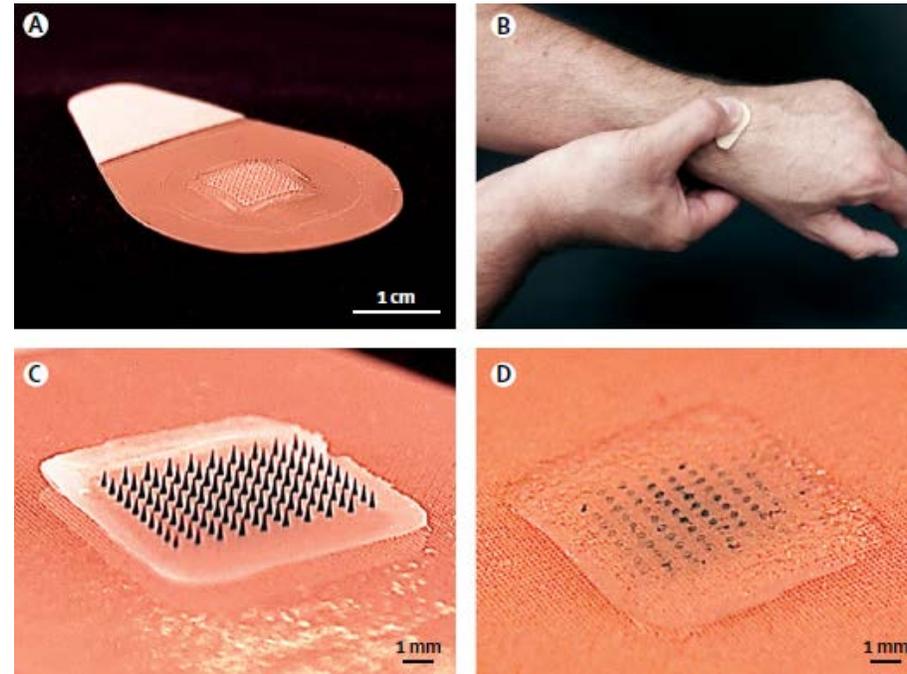
The safety, immunogenicity, and acceptability of inactivated influenza vaccine delivered by microneedle patch (TIV-MNP 2015): a randomised, partly blinded, placebo-controlled, phase 1 trial



Nadine G Roupael, Michele Paine, Regina Masley, Sebastien Henry, Devin V McAllister, Haripriya Kalluri, Winston Pewin, Paula M Frew, Tianwei Yu, Natalie J Thornburg, Sarah Kabbani, Lilin Lai, Elena V Vassilieva, Ioanna Skountzou, Richard W Compans, Mark J Mulligan*, Mark R Prausnitz*, for the TIV-MNP 2015 Study Group†

Lancet 2017; 390: 649-58

- Vaccin inactivé quadrivalent
- Patch composé de microaiguilles résorbable
- Stable à 40  C
- Immunog n cit  comparable a la vaccination IM que le patch soit administré par une infirmière ou par le participant lui-même
- Bonne tolérance locale
- Acceptabilité ++++



Conclusion

- Les vaccins grippes actuels nécessitent une administration annuelle
- Même si leur efficacité n'est pas de 100%, la vaccination grippale est le **moyen le plus efficace de protéger les populations les plus vulnérables**
- Les couvertures vaccinales sont très inférieures à l'objectif de santé publique (75%) et doivent être améliorées +++++
- La mise au point de nouveaux vaccins est un enjeu important en terme de santé publique et fait l'objet de très nombreuses recherches