

# 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?

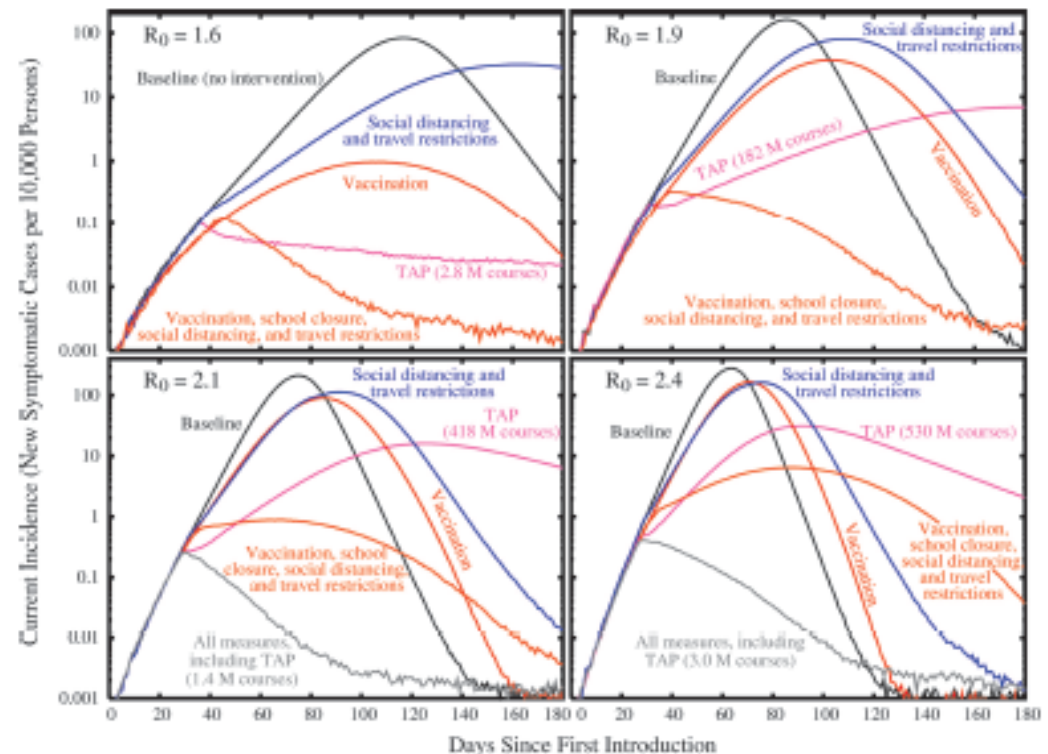
- Les modèles mathématiques recommandent une vaccination très précoce (initiée endéans une période de 30 jours après le début de la pandémie)\*
  - 【 Nécessite un stockage de vaccin **avant** la pandémie (réalisé en Suisse et aux Etats-Unis)
  - 【 Efficacité du vaccin largement inconnue

\* 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

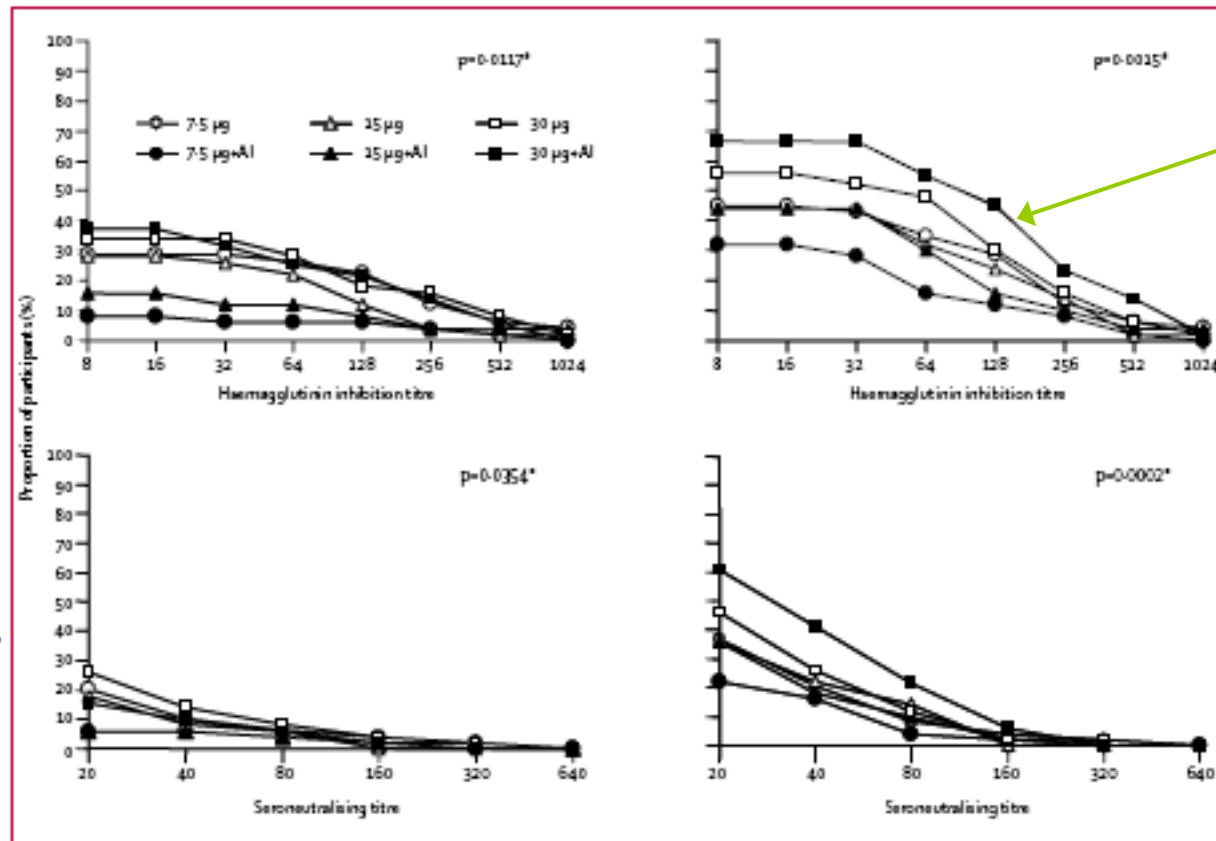
# Réponses en anticorps après vaccination avec H5N1 + Alum

1<sup>e</sup> injection

2<sup>e</sup> injection

Ac inhibant l'hémagglutination

Ac neutralisants



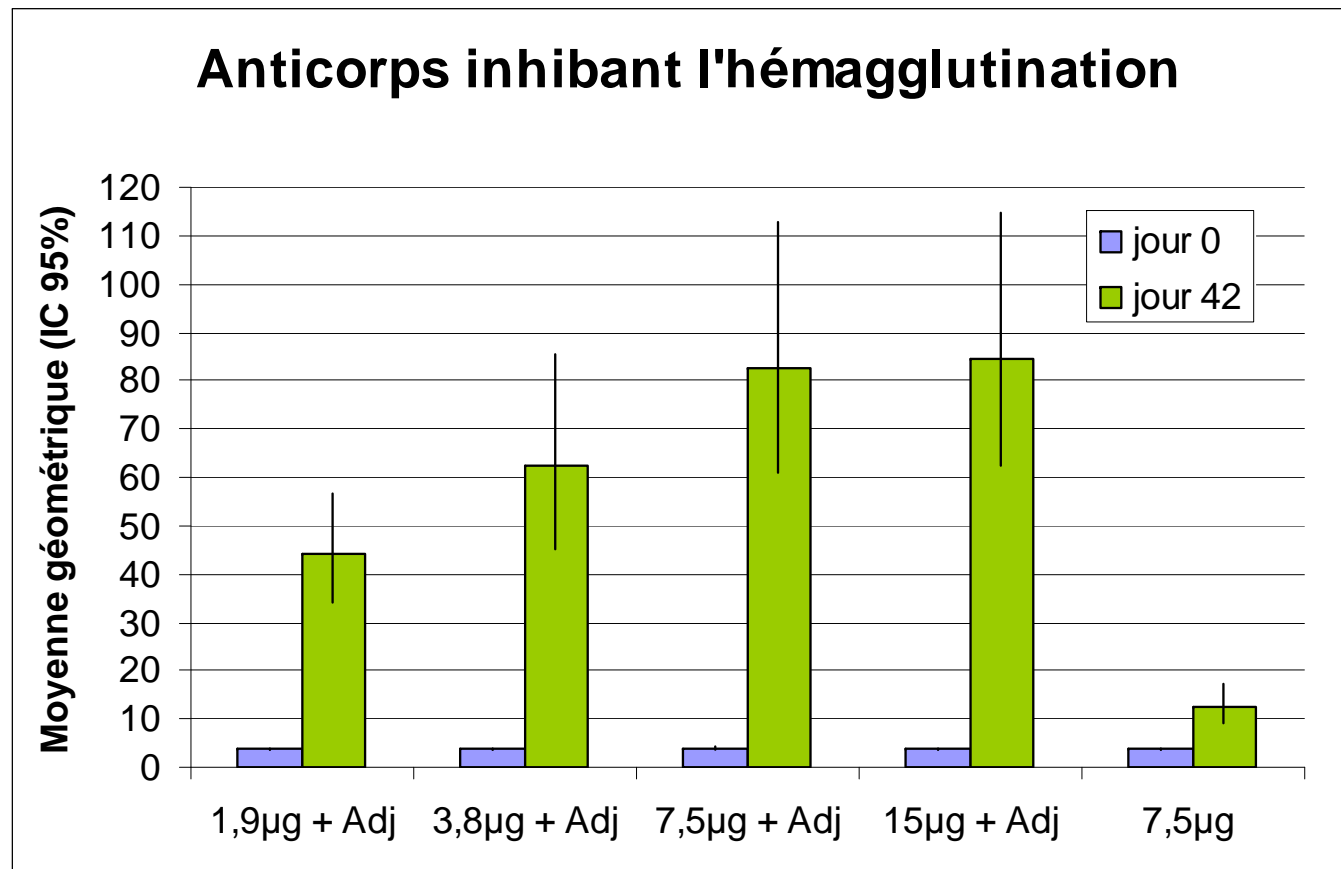
30µg + Alum

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:\***

<b>Souche</b>	<b>Nbre de sujets avec Ac neutralisants (%)</b>
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