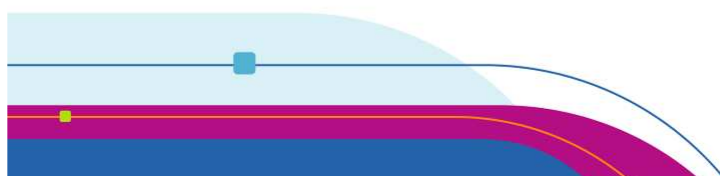


# Vers des vaccins antigrippaux plus immunogènes

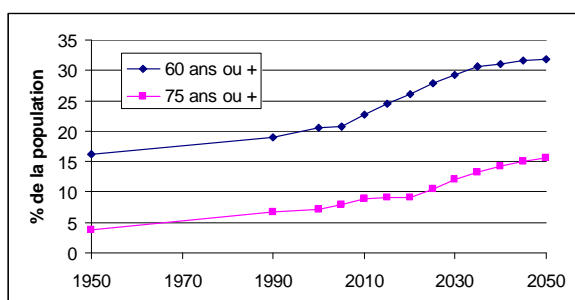
4<sup>e</sup> Journée de Vaccinologie Clinique  
7 avril 2011

Martine Denis



sanofi pasteur  
The vaccines division of sanofi-aventis Group

## La population vieillit...



Alors que 20,8 % de la population résidant en France métropolitaine avait 60 ans ou plus en 2005, cette proportion serait de 30,6 % en 2035 et de 31,9 % en 2050.

En 2050, 22,3 millions de personnes seraient âgées de 60 ans ou plus contre 12,6 millions en 2005, soit une hausse de 80 % en 45 ans.

Source : Insee, situations démographiques et projections de population 2005-2050, scénario central

sanofi pasteur  
vaccines division of sanofi-aventis Group

## La grippe peut survenir chez les personnes âgées malgré la vaccination

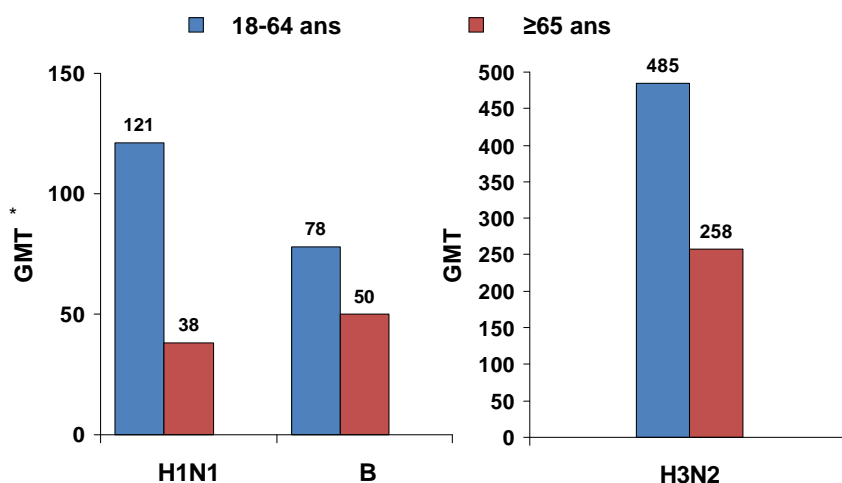
- En France, selon le Groupe d'étude et d'information sur la grippe, la grippe touche chaque année entre 2 et 8 millions de personnes et provoque entre 1500 et 2000 décès
  - Chez les personnes de **plus de 65 ans**, on retrouve 5 à 11% des cas de grippe (source Réseau des GROG, données 2001-2008) mais 90% de la mortalité
- Chez les personnes âgées non institutionnalisées, la vaccination antigrippale peut diminuer le nombre des hospitalisations de 25 à 39%. Chez les personnes institutionnalisées, la vaccination peut diminuer l'hospitalisation d'environ 50%

<http://www.grippe-geig.com/fr/grippe/impact.php>  
Relevé Epidémiologique Hebdomadaire, No 33, 19 août 2005

sanofi pasteur  
The vaccines division of sanofi-aventis Group

3

## Niveaux d'anticorps après administration du vaccin grippe chez les adultes jeunes ou plus âgés



Etude Sanofi Pasteur GRC41

\* GMT = moyenne géométrique des titres en anticorps de chacun des volontaires du groupe concerné (anticorps inhibant l'hémagglutination)

4

## Peut-on rendre les vaccins antigrippaux plus immunogènes pour les personnes âgées?

- Objectifs du programme chez sanofi pasteur : améliorer la réponse humorale (anticorps fonctionnels) des personnes âgées avec de nouveaux vaccins antigrippaux
  - Les anticorps inhibant l'hémagglutination sont associés à la protection contre la grippe
- Diverses approches considérées :
  - Adjuvant
  - Haute dose d'antigène
  - Administration par voie intradermique

sanofi pasteur  
The vaccines division of sanofi-aventis Group

5

## Réponses humorales après administration de vaccins monovalents A/H1N1 +/- adjuvant

Chez les enfants de moins de 3 ans, meilleure réponse après 1 administration de vaccin adjuvé.

Chez les personnes âgées, réponse semblable aux vaccins avec ou sans adjuvant.

%age de sujets atteignant un titre séroprotecteur

	Non adjuvanted 15µg HA		Adjuvanted 3.8µg HA + AF03*	
	D21	D42	D21	D42
≥60 years	83.7 %	95.3 %	83.3 %	96.3 %
18-60 years	93.0 %	98.0 %	97.0 %	100 %
9-17 years	98.1 %	100 %	100 %	100 %
3-8 years	94.0 %	100 %	100 %	100 %
	Non adj 1/2 dose 7.5µg		Adj 1/2 dose 1,9µg HA + 1/2 AF03	
12-35 months	34.0 %	97.9 %	97.8 %	100 %
6-11 months	32.7 %	98.0 %	95.7 %	100 %

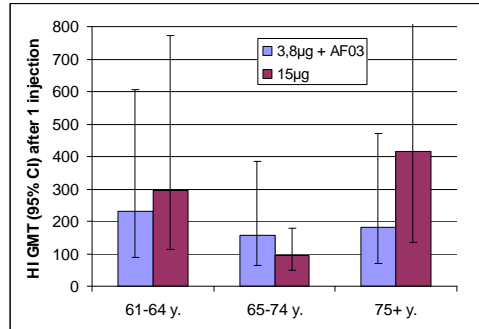
\* AF03 = Proprietary oil-in-water emulsion adjuvant

sanofi pasteur  
The vaccines division of sanofi-aventis Group

Données présentées au 6th WHO Meeting on Evaluation of Pandemic Influenza Prototype Vaccines in Clinical Trials & Van der Vliet et al. *Human Vaccines* 2010 6:10 pp 1-6

6

## Réponse humorale similaire après 1 injection de vaccin monovalent A/H1N1 avec ou sans adjuvant



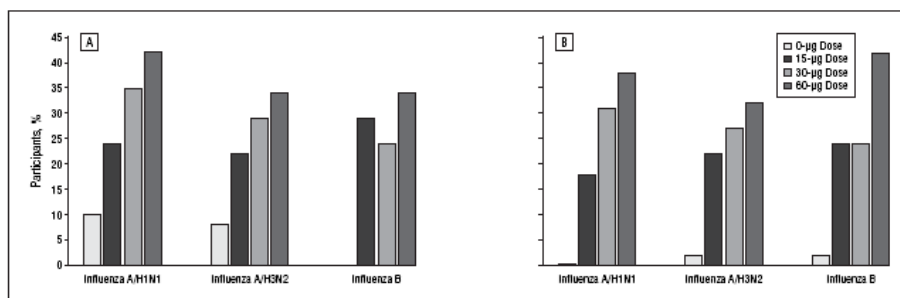
- L'immunogénicité du vaccin monovalent A/H1N1 sans adjuvant (Panenza®) ne semble pas plus faible chez les sujets de 75 ans et plus que chez les sujets de 60 à 74 ans

7

Study NCT00954798

sanofi pasteur  
The vaccines division of sanofi-aventis Group

## Un vaccin dosé à 60µg HA est plus immunogène qu'un vaccin dosé à 15µg chez la personne âgée



%age de participants présentant une augmentation des titres Ac d'un facteur 4 au moins après vaccination

A. Anticorps inhibant l'hémagglutination.

B. Anticorps neutralisants.

La réponse en anticorps fonctionnels est significativement meilleure chez les sujets âgés qui reçoivent le vaccin dosé à 60µg que chez ceux qui reçoivent le vaccin à 15µg

8

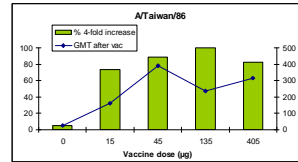
Keitel W et al. Arch Intern Med. 2006;166(10):1121-27.

The vaccines division of sanofi-aventis Group

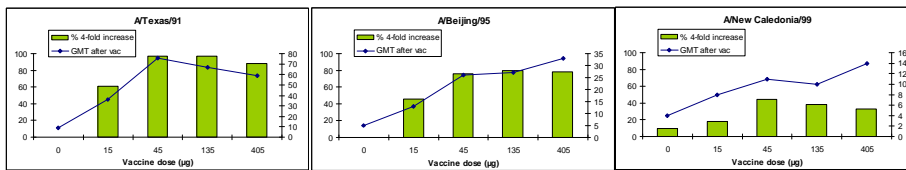
## La réactivité croisée des anticorps augmente avec la dose administrée

Meilleurs titres Ac contre la souche vaccinale et les souches variantes de H1N1 avec des vaccins dosés à + de 15µg HA par souche

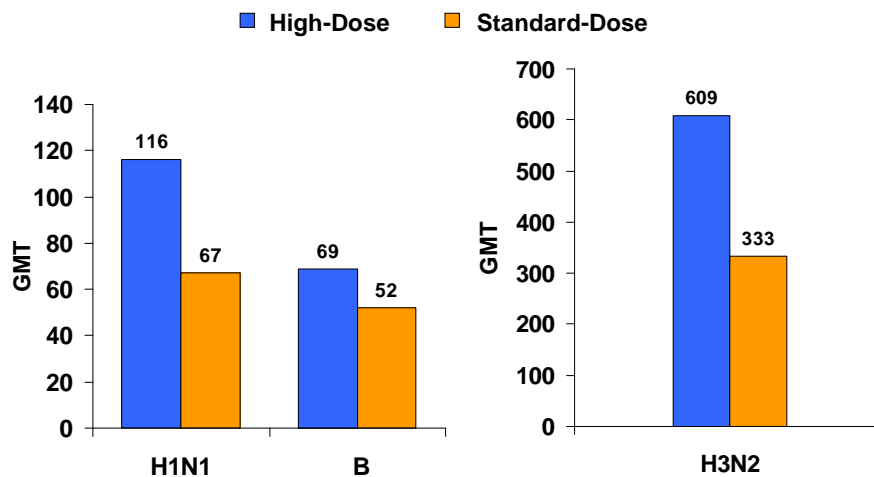
Souche vaccinale



Souches variantes



## Réponse humorale après administration des vaccins haute dose et dose standard (données de phase 3)

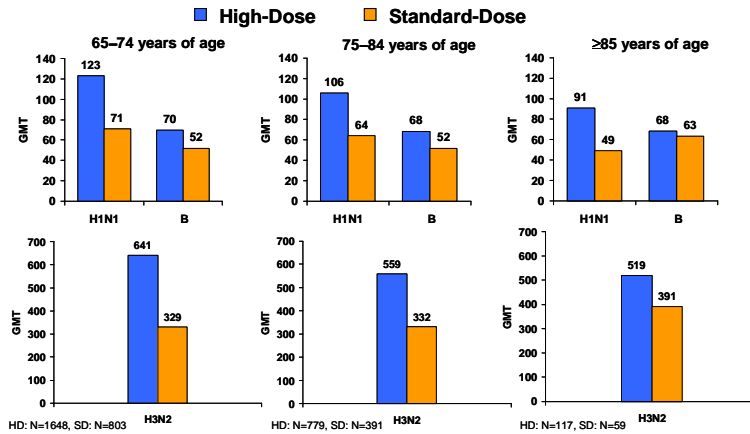


HD: N = 2576; SD: N = 1275

(HI assay)

Toutes les comparaisons, HD vs SD,  $P < 0.0001$

## Niveaux d'anticorps en fonction de l'âge

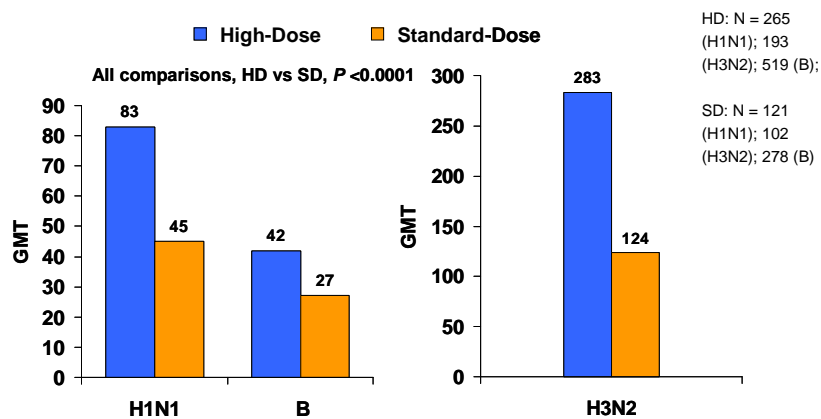


- Réponse humorale meilleure avec le vaccin à haute dose dans les 3 tranches d'âge, y compris chez les sujets  $\geq 85$  ans

11

Falsey AR, et al. *J Infect Dis* 2009;200:172-180.

## Réponse humorale des sujets dépourvus d'Ac avant vaccination (titre <1:10)

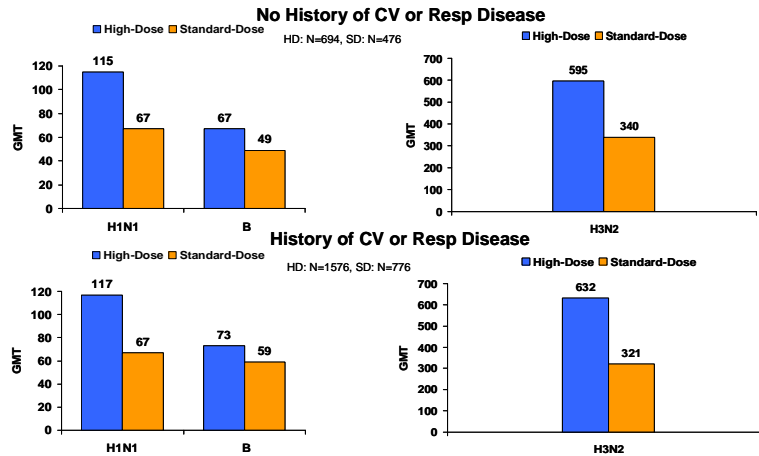


- Meilleure réponse humorale au vaccin à haute dose chez les sujets dépourvus d'Ac au moment de la vaccination (sujets plus à risque de ne pas développer un titre protecteur après vaccination)

12

Falsey AR, et al. *J Infect Dis* 2009;200:172-180.

## Niveaux d'anticorps en fonction de l'historique médical et des facteurs de risque



- Meilleure réponse humorale au vaccin à haute dose chez les patients présentant un historique de maladie cardiovasculaire ou respiratoire

13

Falsey AR, et al. *J Infect Dis* 2009;200:172-180.

## Vaccination par voie intradermique : le système de microinjection

- Seringue en verre pré-remplie, contenant la dose exacte de vaccin dans un volume de 0.1ml
- Aiguille à biseau court 30G fixée de manière permanente à l'extrémité de la seringue
- Profondeur d'insertion limitée à 1.5mm de la surface de la peau :
  - **Fiabilité de l'administration dans le derme**



14

## Le vieillissement de la peau

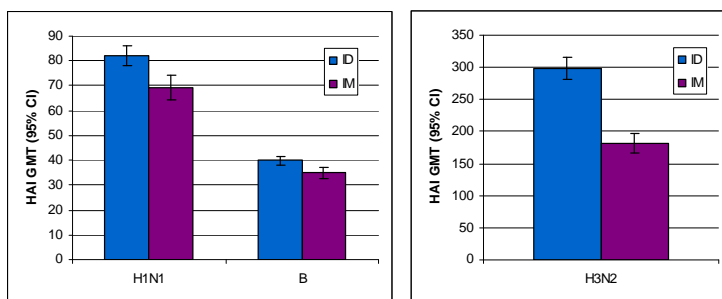
- Vieillissement de la peau : divers paramètres du système immunitaire sont affectés chez la personne âgée
  - Cellules présentatrices d'antigène
    - Diminution de densité des cellules de Langerhans dans l'épiderme
    - Capacité réduite des cellules dendritiques à capturer l'antigène. Capacité altérée de phagocyter les cellules apoptotiques
    - Production réduite de cytokines inflammatoires
  - Migration cellulaire
    - Capacité de migration des cellules dendritiques déficiente
- Malgré ces changements, la voie intradermique apparaît bien adaptée à la vaccination des personnes âgées contre la grippe

15

Agrawal et al. J Clin Immunol 2007

sanofi pasteur  
The vaccines division of sanofi-aventis Group

## Réponse humorale après administration des vaccins ID et IM (résultats de phase 3)



Niveaux d'anticorps significativement plus élevés avec le vaccin ID (dosé à 15µg HA) qu'avec le vaccin IM (dosé à 15µg HA)

ID : N= 2585 for H1N1; N= 2586 for H3N2; and N= 2582 for B.  
IM : N= 1076 for H1N1; N= 1075 for H3N2; and N= 1077 for B.

16

Arnou R et al. Vaccine 27 (2009) 7304–7312

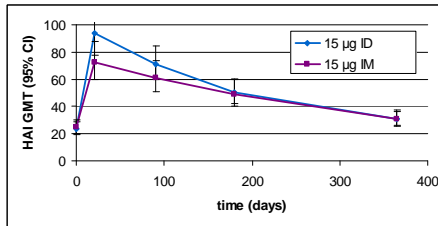
sanofi pasteur  
The vaccines division of sanofi-aventis Group



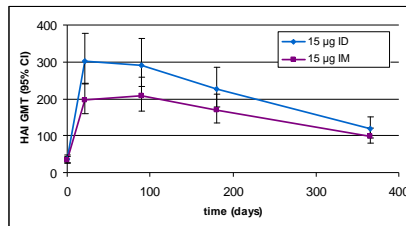
## Meilleure réponse humorale après administration du vaccin ID que du vaccin IM

- Bonne persistance de la réponse humorale
- Supériorité du vaccin administré par voie ID maintenue plusieurs mois après vaccination

H1N1 data



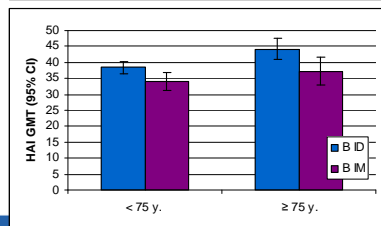
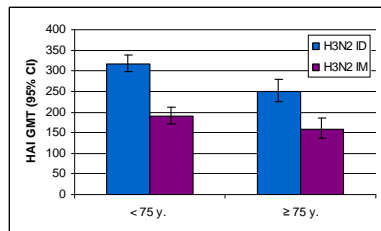
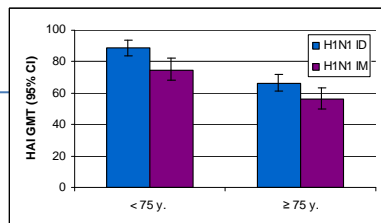
H3N2 data



Study NCT00383526

The vaccines division of sanofi-pasteur Group

17



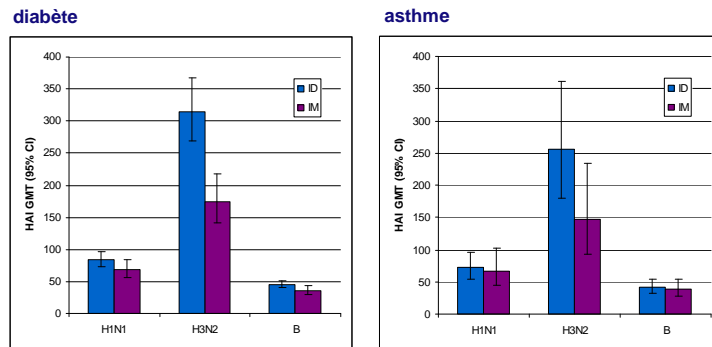
- Niveaux d'anticorps plus élevés après vaccination par voie ID que par voie IM démontrés à la fois chez les sujets < 75 ans et ≥ 75 ans

Study NCT00383526

sanofi pasteur  
The vaccines division of sanofi-pasteur Group

18

## Meilleure réponse humorale après administration du vaccin ID que du vaccin IM



- Niveaux d'anticorps plus élevés après vaccination ID en comparaison avec IM chez les sujets présentant un historique de diabète ou d'asthme

19

Study NCT00383526

sanofi pasteur  
The vaccines division of sanofi-aventis Group

## Recherches cliniques en cours

- Evaluation de vaccins antigrippaux dans une population immunosénescente
  - Comment enrôler des sujets très âgés et en moins bonne santé (rarement inclus dans les essais cliniques) ?
    - Hétérogénéité de la population liée aux co-morbidités / médicaments concomitantes,
    - Difficulté à obtenir le consentement éclairé
    - Impact sur la logistique/faisabilité des essais
  - Evaluation de nouveaux vaccins chez des sujets qui ne répondent pas à la vaccination classique

20

sanofi pasteur  
The vaccines division of sanofi-aventis Group

## Conclusions

---

- Diverses approches permettent d'améliorer la réponse immune à la vaccination grippe chez la personne âgée
  - Quel que soit leur âge
  - Y compris chez des sujets présentant des co-morbidités significatives
- Un vaccin grippe à haute dose enregistré aux Etats-Unis
- Un vaccin grippe administré par voie intradermique enregistré en Europe pour les personnes de 60 ans et plus (Intanza™ 15µg)