

Améliorations de la vaccination antigrippale

Nouvelles technologies de la vaccination antigrippale

Conférencier : David P. Greenberg, M.D., Directeur principal, Affaires scientifiques et médicales, US, Sanofi Pasteur; Professeur agrégé adjoint de pédiatrie, University of Pittsburgh School of Medicine; Pédiatrie – Maladies infectieuses, Children’s Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.

La discussion du D^r David Greenberg était axée sur les nouvelles technologies qui pourraient améliorer l’immunogénicité obtenue avec le vaccin antigrippal, aussi bien qu’augmenter les taux de vaccination chez les aînés et chez les adultes plus jeunes.

La présentation du D^r Greenberg a premièrement porté sur des résultats d’études où des vaccins intramusculaires à dose élevée ont fait l’objet de tests chez les aînés. La diminution de l’immunité humorale et cellulaire chez les aînés, causée par l’immunosénescence, augmente leur susceptibilité aux infections et réduit leur réponse immunologique aux vaccins. En raison de ceci, il peut y avoir une pauvre réponse à la vaccination chez les aînés, ce qui produit moins d’anticorps protecteurs. On est à la recherche de vaccins à dose plus élevée pour surmonter cette limitation.

Le D^r Greenberg a exposé en détail un essai clinique de troisième phase où un vaccin antigrippal à dose élevée (60 µg hémagglutinine [HA]/souche [H1N1, H3N2, et B]) a mis en valeur cette approche.¹ Cet essai randomisé multicentrique composé de 3,876 individus, tous âgés de ≥ 65 ans et dont l’état de santé est stable, a comparé un vaccin à dose élevée contre un vaccin à dose standard (Fluzone[®], sanofi pasteur; 15 µg HA/souche). Le vaccin antigrippal trivalent inactivé à dose élevée a produit une teneur en antigènes quatre fois plus élevée comparativement à

celui du vaccin de dose standard. Les chercheurs ont rapporté des taux de séroconversion et de séroprotection significativement plus élevés ainsi que des titres moyens géométriques des anticorps (TMGs) par inhibition de l’hémagglutination (IHA), significativement plus élevés 28 jours après la vaccination, chez les sujets qui ont reçu un vaccin à dose élevée comparativement à ceux qui ont reçu un vaccin à dose standard. D’après les critères rigoureux de la Food and Drug Administration des États-Unis, le vaccin à dose élevée a démontré une immunogénicité statistiquement supérieure comparativement à un vaccin à dose standard (supériorité immunologique pour les deux souches A (H1N1 et H3N2) et une non-infériorité pour la souche B). Des réactions locales à l’endroit d’injection étaient plus communes chez les individus recevant un vaccin à dose élevée, mais elles étaient généralement légères à modérées.

La morbidité et la mortalité attribuables à la grippe demeurent considérables chez les aînés, a souligné le D^r Greenberg, et il est probable que l’amélioration de la réponse immunogène suscitée par le vaccin à dose élevée puisse offrir des bienfaits protecteurs améliorés chez cette population.

Le D^r Greenberg a discuté de la vaccination antigrippale saisonnière par microinjection intradermique qui est le prochain développement de la recherche sur l’immunisation. (Figure 1). Ceci représente une autre façon d’aborder l’immunogénicité réduite du vaccin antigrippal chez les aînés, résultant de l’immunosénescence. De plus, le taux de vaccination demeure faible chez les adultes plus jeunes en santé. Un système de livraison intradermique offre une alternative qui pourrait améliorer les taux de vaccination et conférer une protection

aux gens qui autrement ne recevraient pas la vaccination annuelle antigrippale.

Le principe physiologique de la vaccination intradermique fait l’utilisation des cellules dendritiques qui sont des cellules présentant l’antigène dans la couche dermique. De plus, la couche dermique est riche en lymphes et sang, et constitue donc une partie importante du système immunitaire.

Le D^r Greenberg a résumé les résultats de deux études cliniques pertinentes de deuxième phase traitant des vaccins intradermiques.

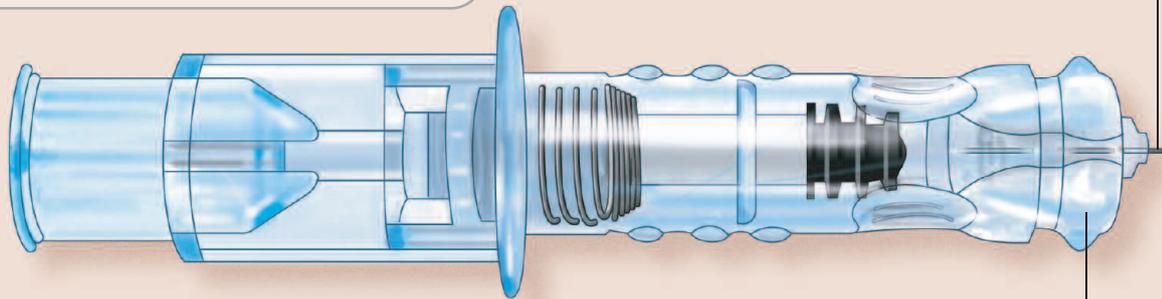
La première est une étude randomisée multicentre composée de 1,107 volontaires âgés de ≥60 ans.² Les participants ont reçu un vaccin antigrippal intradermique trivalent inactivé contenant 15 ou 21 µg de HA par souche ou un vaccin contrôle intramusculaire (Vaxigrip[®], sanofi pasteur, 15 µg HA/souche). Les critères d’évaluation primaires de l’étude étaient les TMGs propres à la souche par IAH, 21 jours après la vaccination. Les auteurs de l’étude ont rapporté que pour chaque souche, les TMGs associés à chaque vaccin intradermique étaient plus importants que ceux du vaccin contrôle intramusculaire.

La deuxième est une étude ouverte randomisée multicentre de deuxième phase composée de 978 adultes en bonne santé, âgés de moins de 60 ans, qui a évalué l’immunogénicité et la sécurité d’un vaccin antigrippal intradermique trivalent inactivé.³ Les participants ont reçu de façon randomisée 0.1 ml d’un vaccin intradermique avec antigènes réduits (9mg HA par souche) ou 0.5ml d’un vaccin intramusculaire traditionnel (vaccin Vaxigrip). La vaccination intradermique a provoqué une réponse immunitaire humorale contre les trois souches qui était non inférieure comparée au vaccin intramusculaire. Le D^r Greenberg a noté que la vaccination intramusculaire traditionnelle provoque de fortes réponses immunitaires chez les adultes plus

Figure 1 :

Système de livraison par microinjection intradermique et la vaccination antigrippale saisonnière

Un système de livraison intradermique pour le vaccin antigrippal pourrait prolonger l'efficacité du vaccin et améliorer les taux de vaccination



L'aiguille intradermique est très fine et dépasse de seulement 1.5 mm

Ce système de livraison est avantageux dû à l'accès direct et potentiellement plus efficace au système immunitaire par l'intermédiaire de cellules dendritiques spécialisées et de vaisseaux lymphatiques drainants

Le système avec capuchon qui recouvre l'aiguille protège l'utilisateur des blessures par piqûres d'aiguille

jeunes, mais que les taux d'immunisations doivent être améliorés chez cette population. Un moyen d'obtenir de plus hauts taux est par l'intermédiaire du système de livraison par microinjection intradermique.

L'aiguille intradermique utilisée pour ces études était une aiguille d'un très fin calibre 30 qui dépasse de seulement 1.5 mm (système microinjection BD [Becton Dickinson]). En plus des avantages offerts par l'accès plus direct et potentiellement plus efficace au système immunitaire (par l'intermédiaire des cellules dendritiques et des vaisseaux lymphatiques drainants du derme), un système où un capuchon recouvre l'aiguille protège l'utilisateur des blessures par piqûres d'aiguille.

Le D^r Greenberg a conclu que les études ont présenté de solides preuves que la vaccination intradermique peut être utilisée chez les aînés pour susciter de plus fortes réponses immunitaires à la grippe saisonnière à une dose de 15 µg

HA/souche et est une alternative prometteuse à la vaccination intramusculaire chez les adultes âgés de <60 ans, à une dose de 9 µg HA/souche. Le profil de sécurité de la vaccination antigrippale intradermique est comparable à la vaccination intramusculaire traditionnelle, mais le taux de légères réactions à l'endroit d'injection est plus élevé.

Le D^r Greenberg a discuté d'une dernière approche, le vaccin avec adjuvant. Il a donné les détails d'une étude clinique de première phase, traitant d'un vaccin H5N1 (souche aviaire) à faible dose avec adjuvant, menée chez des participants âgés de 18 à 40 ans.⁴ Des groupes de 50 participants ont reçu à un intervalle de 21 jours, 2 doses du vaccin antigrippal A/Vietnam/1194/2004 NIBRG-14 (H5N1) contenant 1.9, 3.8, 7.5, ou 15 µg de HA mélangé avec un adjuvant en émulsion aqueuse ou 7.5 µg de HA sans adjuvant. Une IAH et des titres de microneutralisation homologues ont été déterminés après chaque vaccination.

Une réaction croisée à A/Indonesie/05/2005 RG2 fut testée après la deuxième vaccination. Le D^r Greenberg a décrit des taux de séroconversion importants avec le vaccin avec adjuvant (72-89 %), comparé au vaccin sans adjuvant (34 %). Le vaccin H5N1 avec adjuvant était bien toléré et des réponses immunitaires acceptables ont été observées avec aussi peu que 1.9 µg de HA. De plus, les anticorps suscités par le vaccin avec adjuvant ont démontré une réaction croisée à une autre souche de la grippe aviaire, la souche clade 2 Indonésie/5/05 RG2, réaction non observée avec le vaccin sans adjuvant. Toutes les différentes concentrations du vaccin avec adjuvant satisfont les normes d'immunogénicité du Comité européen des produits médicaux pour usage humain.

L'avantage fondamental de l'ajout d'un adjuvant au vaccin H5N1, a souligné le D^r Greenberg, est l'utilisation parcimonieuse des doses. Un vaccin contre la grippe pandémique avec adjuvant

en émulsion pourrait avoir un effet positif de la plus haute importance sur les stratégies de vaccinations pandémiques en raison des réserves limitées de vaccins et la capacité de fabrication mondiale limitée.

En conclusion, le D^r Greenberg a souligné que la morbidité et la mortalité imputables à la grippe demeurent considérables pour tous les groupes d'âge, particulièrement chez les aînés. Les nouvelles stratégies de vaccinations discutées pourraient aider à améliorer les réponses immunologiques chez les aînés, sur-

monter les faibles taux d'immunisation chez les adultes à risque élevé et les adultes plus jeunes en bonne santé, et mieux préparer les professionnels de la santé à faire face à une grippe pandémique.

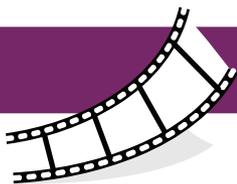


Références :

1. Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, et al. Randomized, double-blind controlled Phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis* 2009;200:172–80.
2. Holland D, Booy R, De Looze F, et al. Intra-

dermal influenza vaccine administered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2008;198:650–8.

3. Leroux-Roels I, Vets E, Freese R, et al. Seasonal influenza vaccine delivered by intradermal microinjection: A randomised controlled safety and immunogenicity trial in adults. *Vaccine* 2008;26:6614–9.
4. Levie K, Leroux-Roels I, Hoppenbrouwers K, et al. An adjuvanted, low-dose, pandemic influenza A (H5N1) vaccine candidate is safe, immunogenic, and induces cross-reactive immune responses in healthy adults. *J Infect Dis* 2008;198:642–9.



Visionnez les enregistrements vidéos au

www.geriatricsandaging.ca/2009cgs