

Vaccins contre l'Influenza 2014-2015

François Boucher,
MD FRCPC
Centre-Mère-Enfant
Soleil du
CHU de Québec



Conflits d'intérêt?

- Aucun

Vaccins contre l'influenza utilisés au Canada

- Décrire leurs caractéristiques,
- Lister leurs principales indications
- Discuter de leur potentiel d'efficacité

Vaccins contre l'influenza autorisés au Canada

- Agriflu® (Novartis) (TIV)
- Fluad® (Novartis) (TIV)
- Fluviral® (GlaxoSmithKline) (TIV)
- Fluzone® (Sanofi Pasteur) (TIV)
- Influvac® (Abbott) (TIV)
- Intanza® (Sanofi Pasteur) 9 µg et 15 µg formulations (TIV-ID)
- Vaxigrip® (Sanofi Pasteur) (TIV)
- FluMist® (AstraZeneca) vaccin vivant atténué (VVAI)

Vaccins contre l'influenza autorisés aux USA 2013-2014

Name	Manufacturer	Age Range	# of Strains
Afluria	Merck/CSL	9 years and older*	Trivalent
Fluarix	GSK	3 years and older	Trivalent
			Quadrivalent
Flublok	Protein Sciences	18 – 49 years	Trivalent
Flucelvax	Novartis	18 years and older	Trivalent
FluLaval	GSK	3 years and older	Trivalent
			Quadrivalent
FluMist	Medimmune	2 – 49 years	Quadrivalent
Fluvirin	Novartis	4 years and older	Trivalent
Fluzone	Sanofi Pasteur	6 months and older	Trivalent
			Quadrivalent
Fluzone High-Dose	Sanofi Pasteur	65 years and older	Trivalent
Fluzone Intradermal	Sanofi Pasteur	18 – 64 years	Trivalent

Vaccins inactivés contre la grippe

- Vaccins à virions fragmentés et vaccins sous-unitaires:
 - Virions fragmentés: le virus a été fractionné au moyen d'un détergent.
 - vaccins sous-unitaires: l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA) ont été purifiées davantage par l'élimination d'autres composantes virales.
- Les vaccins à virions fragmentés et les vaccins sous-unitaires contiennent de façon standard les mêmes hémagglutinines. La quantité de neuraminidase dans les vaccins n'est pas standardisée.

Vaccins inactivés contre la grippe

- L'un des VTI, Fluad[®], renferme l'adjuvant MF59, une émulsion de type huile dans eau composée de squalène (phase huileuse), stabilisée par des agents de surface, le polysorbate 80 et le trioléate de sorbitan, dans un tampon de citrate. Les six autres VTI ne contiennent pas d'adjuvant.
- L'un des VTI (Intanza[®]) est administré par voie intradermique; les six autres sont administrés par voie intramusculaire.

Fabricant et nom du produit	Abbott Influvac®	GSK Fluviral®	Novartis Agriflu®	Novartis Fluad®	Sanofi Pasteur Vaxigrip®	Sanofi Pasteur FluZone®	Sanofi Pasteur Intanza®
Type de vaccin	Sous-unitaire	Virion fragmenté	Sous-unitaire	Sous-unitaire	Virion fragmenté	Virion fragmenté	Virion fragmenté
Voie d'administration	IM	IM	IM	IM	IM	IM	ID
Groupe d'âge pour lequel le vaccin est approuvé	≥ 18 ans	≥ 6 mois	≥ 6 mois	≥ 65 ans	≥ 6 mois	≥ 6 mois	≥ 18 ans
Quantité d'antigènes (de chacune des trois souches)	15 µg de HA /dose de 0,5 ml	15 µg de HA /dose de 0,5 ml	15 µg de HA /dose de 0,5 ml	15 µg de HA /dose de 0,5 ml	15 µg de HA /dose de 0,5 ml	15 µg de HA /dose de 0,5 ml	9 µg de H/0,1 ml (18 à 59 ans) 15 µg de H/0,1 ml (60 ans et +)
Adjuvant	Non	Non	Non	MF59	Non	Non	Non
Thimérosal	Non	Oui	Non	Non	Oui – fioles multidoses seulement	Oui – fioles multidoses seulement	Non
Antibiotiques (traces)	Gentamicine	Aucune	Kanamycine Néomycine	Kanamycine Néomycine	Néomycine	Néomycine	Néomycine
Autres ingrédients non médicaux pertinents sur le plan clinique	Protéines d'œuf Protéines de poulet Formaldéhyde Bromure de cétyltriméthyl-ammonium Polysorbate 80	Protéines d'œuf Formaldéhyde Désoxycholate de sodium Sucrose	Protéines d'œuf Formaldéhyde Polysorbate 80 Bromure de cétyltriméthyl-ammonium	Protéines d'œuf Formaldéhyde Polysorbate 80 Bromure de cétyltriméthyl-ammonium	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100 Gélatine Sucrose	Protéines d'œuf Formaldéhyde Triton X-100

Vaccin antigrippal : posologie et voie d'administration recommandées, selon l'âge, pour la saison 2013-2014 et 2014-2015

Groupe d'âge	VTI sans adjuvant* IM	VTI contenant l'adjuvant MF59 (Fluad®) IM	VTI pour administration intradermique (Intanza®) ID	VVAI (FluMist®) IN	Nombre de doses requises
6 à 23 mois	0,5 ml	-	-	-	1 ou 2
2 à 8 ans	0,5 ml	-	-	0,2 ml (0,1 ml par narine)	1 ou 2
9 à 17 ans	0,5 ml	-	-	0,2 ml (0,1 ml par narine)	1
18 à 59 ans	0,5 ml	-	0,1 ml (9 µg/souche)	0,2 ml (0,1 ml par narine)	1
60 à 64 ans	0,5 ml	-	0,1 ml (15 µg/souche)	-	1
≥ 65 ans	0,5 ml	0,5 ml	0,1 ml (15 µg/souche)	-	1

* Influvac® ≥18 ans, Fluviral® ≥6 mois, Agriflu® ≥ 6 mois, Vaxigrip® ≥6 mois et Fluzone® ≥6 mois.

Vaccin intranasal contre l'influenza VVAI

- Vaccin vivant atténué: Flumist™ (AstraZeneca)
- Vaccin à base de virus vivants, atténués et réassortis, cultivés sur des oeufs embryonnés de poule
- Virus adaptés au froid et thermosensibles
- Vaporisateur unidose de 0,2 ml
- Approuvé pour les personnes de 2 à 59 ans

Vaccin intranasal contre l'influenza VVAI

- Contient
 - $10^{6.5-7.5}$ unités de foyers fluorescents de virus vivants atténués et réassortis de chacune des souches de virus recommandées
 - des traces résiduelles de protéines d'oeuf;
 - un hydrolysate de gélatine porcine de type A, du saccharose, du chlorhydrate d'arginine,
 - du glutamate monosodique et de la gentamicine en quantité infime;
 - de l'hydrogénophosphate de dipotassium et du dihydrogénophosphate de potassium

Interchangeabilité

- Aucune donnée sur l'interchangeabilité des vaccins injectables et LAIV
- Le même vaccin devrait être utilisé pour la primovaccination des enfants âgés de moins de 9 ans.
- Toutefois, la vaccination ne devrait pas être reportée si le vaccin déjà utilisé n'est pas connu ou n'est pas disponible

Efficacité

- Protection de l'ordre de 83 % chez les enfants âgés de 6 mois à 6 ans
- Dans ce groupe d'âge, le vaccin vivant atténué amène une meilleure protection contre la grippe que le VTI
- Chez les enfants plus vieux, cette supériorité du vaccin vivant atténué semble moins importante et les preuves scientifiques sont moins robustes
- Chez les adultes âgés de 18 à 49 ans en bonne santé le vaccin vivant atténué serait 2 fois moins protecteur que le vaccin injectable

Autres informations

- VVAI bien toléré chez les patients avec FKP
- Virus vivant atténué vaccinal dépisté par les techniques PCR du diagnostic de l'influenza: ATTENTION!

Composition antigénique des vaccins influenza au Canada

- La composition des vaccins contre la grippe est ajustée annuellement en fonction des souches de virus influenza qui circuleront probablement au Canada au cours de l'automne et de l'hiver. Ces vaccins renferment des antigènes représentant 2 virus de type A et 1 virus de type B...
- ...et, dans les vaccins quadrivalents utilisés aux USA, une seconde souche de type B

Composition des vaccins

Influenza 2013-2014 et 2014-2015

	2013-2014	2014-2015
H1N1	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09
H3N2	A/Victoria/361/2011 (H3N2)	A/Texas/50/2012 (H3N2)
B	B/Massachusetts/2/2012	B/Massachusetts/2/2012
B (Quad)		B/Brisbane/60/2008

Effacité potentielle des vaccins Influenza – de façon générale

- ≥ 65 ans vivant dans la communauté: baisse des hospitalisations et décès de toutes causes
- 18-64 ans VTI: protection vs grippe $\approx 59\%$.
VTI $\geq$ VVAI.
- Adultes: baisse de l'absentéisme et du recours aux services de santé et aux antibiotiques
- Personnes âgées en établissement: réduction des syndromes grippaux et de la mortalité de toutes causes
- Enfants en santé: VTI 54-82% contre grippe confirmée, et 33-36% contre maladie clinique.
VVAI plus efficace: 83 % chez les enfants âgés de 6 mois à 6 ans

Efficacité potentielle des vaccins Influenza

- Efficacité clinique vs efficacité vaccinale
- Efficacité vaccinale très variable, en fonction de nombreux paramètres
- Canada/USA 2012-2013:
 - Prévention des consultations pour la grippe:
≈ 50%/52% (H3N2: 45%/44%. B: 68%/62%)

Efficacité des vaccins Influenza 2013-2014

- Réseau PCIRN SOS
- 40 hôpitaux adultes dans 7 provinces
- Patients ≥ 16 ans
- 654 cas/1190 contrôles
- 96.5% Influenza A
- 95% A H1N1
- Âge moyen pts = 58.5 ans
- Létalité = 5%

TABLE 2

Interim assessment of 2013/14 influenza vaccine effectiveness in the prevention of laboratory-confirmed influenza-related hospitalisation in adults, Canada, 15 November 2013–8 February 2014 (n=1,844)

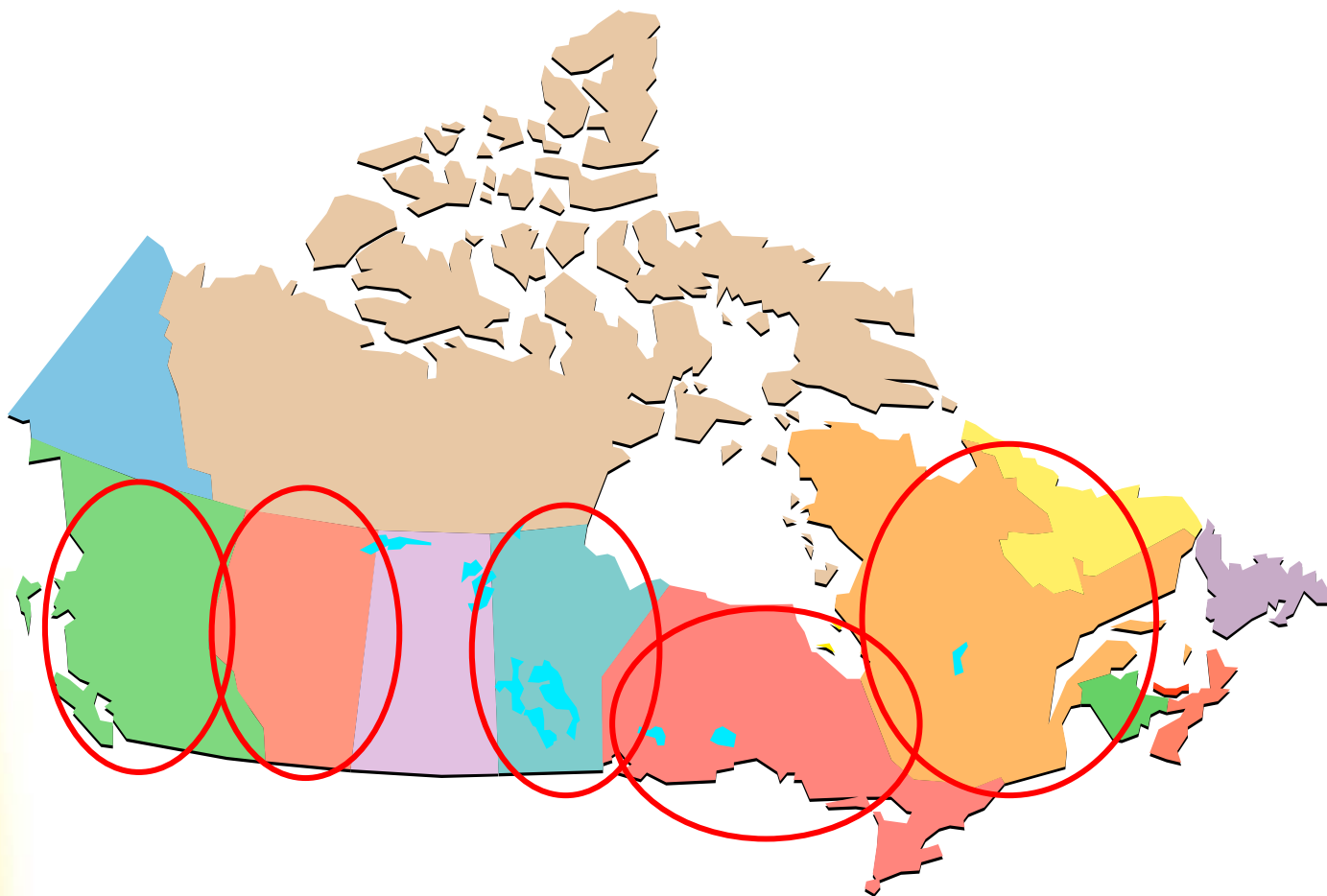
	Vaccine effectiveness estimate (%)	90% confidence interval
Unadjusted		
All influenza strains		
Overall	66.9	60.8–72.0
Age ≥ 65 years	59.4	47.9, –68.3
Age < 65 years	57.3	45.2–66.6
Confirmed influenza A(H1N1)		
Overall	66.8	59.2–73.0
Age ≥ 65 years	57.4	41.8–68.8
Age < 65 years	59.7	45.2–70.4
Adjusted^a		
All influenza strains		
Overall	58.5	43.9–69.3
Age ≥ 65 years	58.1	35.4–72.8
Age < 65 years	60.3	39.4–74.0
Confirmed influenza A(H1N1)		
Overall	57.9	37.7–71.5
Age ≥ 65 years	63.1	34.7–79.1
Age < 65 years	54.2	21.6–73.2

^a Adjusted for age and presence of one or more comorbidities.

RVDSS : Respiratory Virus Detection Surveillance System

- Laboratoires sentinelles qui rapportent le nombre total des tests pour l'influenza et le nombre positif par type d'influenza

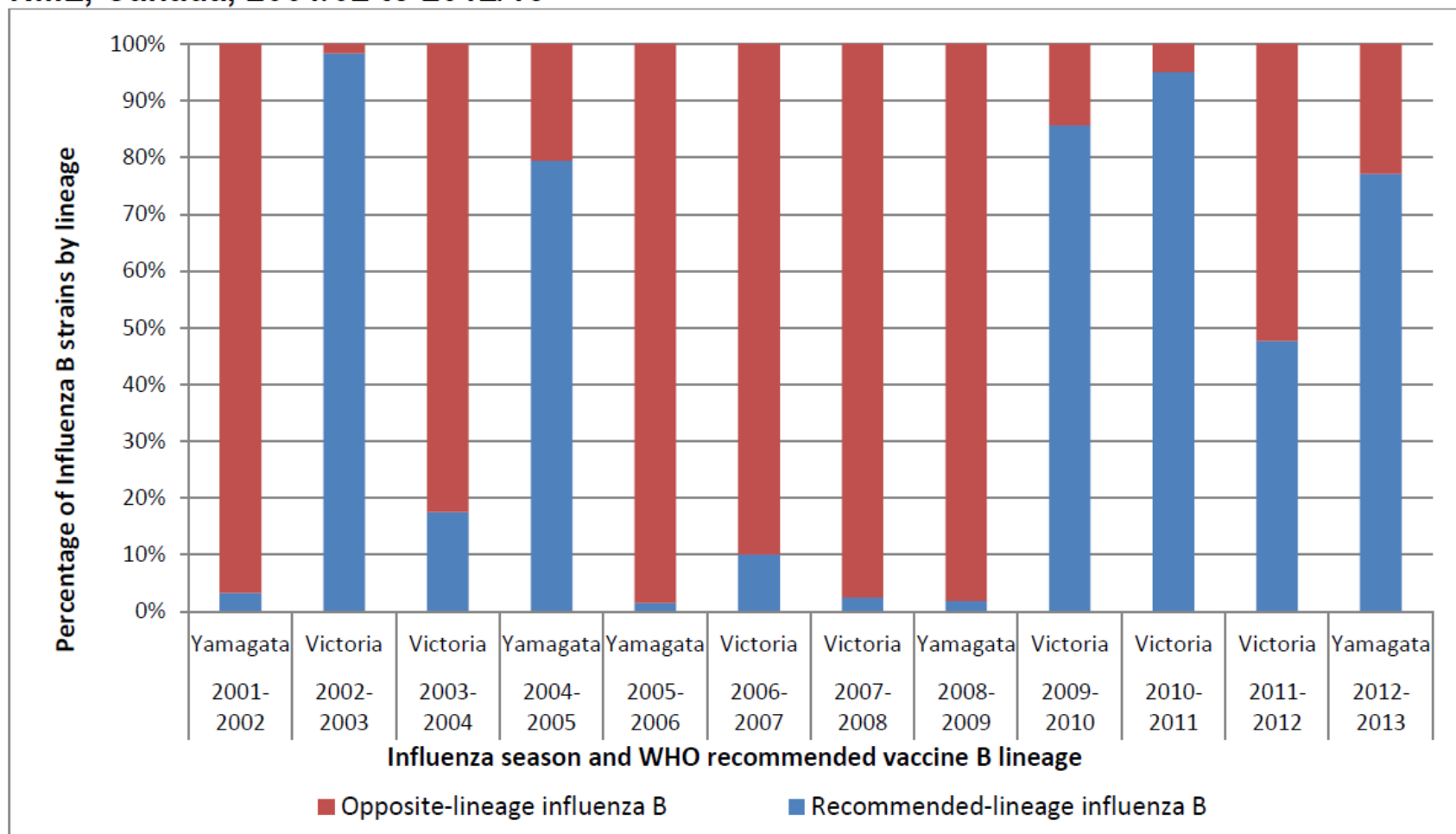
Réseaux sentinelles provinciaux participant à l'évaluation de l'efficacité vaccinale : RVDSS



Vaccin Influenza quadrivalent

- Les virus grippaux B ont évolué en deux lignées antigéniques distinctes depuis le milieu des années 1980, représentées par des virus B/Yamagata/16/88 et B/Victoria/2/87.
- Les virus des lignées B/Yamagata B/Victoria contribuent de façon variable à l'épidémie annuelle de la grippe.
- Les vaccins quadrivalents contre la grippe saisonnière contiennent des quantités standardisées de la protéine HA des souches de sémence représentatives des deux sous-types A de la grippe humaine (H3N2 et H1N1) et de deux lignées du virus B (Yamagata et Victoria)

Figure 3: Percentage of influenza B isolates tested by NML by lineage and season, NML, Canada, 2001/02 to 2012/13



Effacité du vaccin influenza lignée B appariée vs non-appariée

- Les vaccins trivalents offrent une certaine protection contre les souche de lignée B non appariée
 - Vaccin vivant atténué (enfants):
 - Appariée 79%, Non appariée 34%
 - Vaccin trivalent inactivé (adultes)
 - Apparié 77%, Non apparié 52%
 - Lorsque la lignée est n'est pas appariée, l'efficacité du vaccin est environ la moitié de ce qu'elle aurait été si la lignée avait été appariée.
- Le vaccin quadrivalent offre donc un gain seulement les années où les lignées étaient non appariées et ce gain aurait été de réduire la fréquence de ces infections d'environ 50% p/r à un vaccin trivalent

Augmentation théorique d'EV attendue d'un vaccin quadrivalent

	% de B	Lignée circulante prédominante	Lignée vaccinale	% des souches non couvertes	Gain potentiel (Efficacité vaccinale 50%)
2001-2	12,9%	Victoria	Yamagata	12,9%	6,5%
2002-3	40,2%	Victoria	Victoria	0	0
2003-4	1,4%	Yamagata	Victoria	1,4%	0,7%
2004-5	16,6%	Yamagata	Yamagata	0	0
2005-6	39,4%	Victoria	Yamagata	39,4%	20%
2006-7	12,8%	Yamagata	Victoria	12,8%	6,4%
2007-8	42,5%	Yamagata	Victoria	42,5%	21%
2008-9	39,7%	Victoria	Yamagata	39,7%	20%
2009-10	0,3%	Victoria	Victoria	0	0
2010-11	14,6%	Victoria	Victoria	0	0
2011-12	53,1%	Yamagata	Victoria	53,1%	27%
2012-13	16,1%	Yamagata	Yamagata	0	0

Donc aucun gain
presqu'une année sur
deux entre 2001 et
2012

Réduction du fardeau
global de l'influenza de
6% à 27% les autres
années

Vaccin Influenza quadrivalent 2014-2015

- Un vaccin quadrivalent contre la grippe devrait être disponible sur le marché canadien pour la saison grippale 2014-2015.
- Plus d'informations sur les produits quadrivalents qui seront disponibles au Canada en 2014-2015 seront partagées lorsque disponibles.

Vaccins à dose élevée d'HA

- Fluzone High-Dose (Sanofi Pasteur)
- Homologué aux USA 2009
- Contient 60 µg (4X) d'HA de chacune des souches de virus
- Vise les adultes de 65 ans et plus, chez qui la réponse immunitaire est moins vive

Vaccins à dose élevée d'HA

- Immunogénicité améliorée chez les adultes ≥ 65 ans (GMT:1.7-1.8x) (sauf Influenza B: 1.3x)
- Efficacité relative supérieure de 24% (9.7%-36.5%) p/r Fluzone dans une étude ayant enrôlé plus de 32,000 patients sur 2 saisons (même contre Influenza B)
- Plus d'événements indésirables (fièvre et douleur locale)

Vaccins Influenza en développement

Table 1. Current and New Approaches to Influenza-Vaccine Production.

Vaccine	Stage of Development			
	Preclinical Development	Phase 1 and 2 Clinical Testing	Phase 3 Clinical Testing	Licensed or Approved
Inactivated vaccines				
Egg-based	Yes	Yes	Yes	Yes
Cell-based	Yes	Yes	Yes	In Europe but not in the United States
With adjuvant	Yes	Yes	Yes	In Europe but not in the United States
Live attenuated vaccines				
Egg-based	Yes	Yes	Yes	Yes
Cell-based	Yes	Yes	No	No
Next generation				
Recombinant proteins	Yes	Yes	Yes	No
Viruslike particles	Yes	Yes	No	No
Viral vectors	Yes	Yes	No	No
DNA-based vaccines	Yes	Yes	No	No
Universal vaccines	Yes	Yes	No	No

Merci!

<http://tinyurl.com/VAG2014>