



MF59 – le potentialisateur pour vaccins antigrippaux

Les personnes de plus de 65 ans font partie du principal groupe-cible auquel s'adresse la recommandation de l'Office fédéral de la santé publique pour la vaccination antigrippale annuelle. Ces personnes ont un risque accru de complications liées à la maladie et paient chaque année le plus lourd tribut à l'influenza en termes de décès dus à la grippe. Or, précisément dans ce groupe-cible et pour des raisons d'âge (immunosénescence), la réponse immunitaire à des vaccins antigrippaux conventionnels est plus mauvaise que chez les jeunes adultes, ce qui aboutit à une protection vaccinale suboptimale. Afin de conférer spécifiquement aux plus de 65 ans une protection vaccinale optimale contre le virus de l'influenza, Novartis Vaccines a développé l'émulsion huile-dans-eau MF59 comme potentialisateur.

En vaccinologie, le terme d'adjuvant (en latin: soutenir, aider) décrit une substance capable de renforcer la réponse immunitaire spécifique à l'antigène et partant, l'effet protecteur d'un vaccin. Un certain nombre de composés montrent un effet adjuvant, mais en raison de leur profil de tolérance défavorable, la plupart sont inadéquats pour être utilisés dans un vaccin. Jusqu'à la fin des années 90, seuls des sels d'aluminium étaient autorisés pour une utilisation chez l'être humain. L'hydroxyde et le phosphate d'aluminium se sont généralement révélés efficaces, mais pas toujours – dans le cas des antigènes de l'influenza, par exemple, ils n'ont pas montré d'effet adjuvant suffisamment efficace. En conséquence, les vaccins antigrippaux d'aujourd'hui n'utilisent plus de sels d'aluminium. Après plus de 70 ans, l'émulsion huile-dans-eau MF59 est le premier et le seul adjuvant non aluminé qui, en raison de sa remarquable efficacité adjuvante et de son excellente tolérance, ait

obtenu son enregistrement comme complément puissant d'un vaccin anti-influenza en médecine humaine.¹

Composition de MF59

Le constituant principal de MF59 est le squalène, une huile présente naturellement dans les plantes et dans le foie de différents espèces animales, dont l'être humain. Le squalène, un produit intermédiaire du métabolisme du cholestérol et de la vitamine D, est de ce fait un constituant physiologique de l'organisme humain qui est intégralement métabolisé. La taille, la stabilité et la structure des gouttelettes d'émulsion sont entre autres les propriétés déterminantes pour le pouvoir adjuvant de MF59.

Mécanisme d'action de MF59

Contrairement aux sels d'aluminium, MF59 n'agit pas par un effet dépôt, car des premières études ont déjà pu

montrer que l'émulsion est éliminée très rapidement du site d'administration.² Des études in vivo ont montré un effet direct de MF59 sur le profil d'expression des cytokines des cellules immunitaires.³ MF59 stimule les lymphocytes T-helper du type Th-2, attire les cellules présentant l'antigène vers le site d'injection et active la modification (processing) et la présentation des antigènes attirés simultanément. Ceci renforce la stimulation des cellules B à produire des anticorps spécifiques contre l'antigène – dans le cas de l'influenza, contre deux protéines de surface virales, l'hémagglutinine et la neuraminidase.

Expériences précliniques recueillies avec MF59

MF59 peut être associé à divers antigènes: protéines recombinantes, antigènes membranaires viraux, toxoïdes bactériens, conjugués protéine-polysaccharide ou encore peptides. Cette émulsion huile-dans-eau est particulièrement efficace dans l'induction de taux élevés d'anticorps, notamment d'anticorps fonctionnels (c.-à-d. neutralisants, bactéricides et également opsonisants) et présente ainsi un net avantage par rapport aux sels d'aluminium dans un grand nombre de différents types de vaccins. Des études détaillées sur MF59 démontrent que ce potentialisateur possède également un bon profil de tolérance. Il ne présente pas de propriétés mutagènes ni tératogènes et ne montre aucun potentiel allergisant. MF59 n'induit pas la production d'immunoglobulines dirigées contre le squalène.⁴

Expériences cliniques recueillies avec MF59 – des vaccins améliorés contre l'influenza

Entre-temps, plus de 20'000 volontaires ont reçu des injections intramusculaires de MF59 dans le cadre d'études cliniques. Les tests incluaient divers antigènes du virus de l'influenza, du virus Herpes simplex 2, du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), du cytomegalovirus, du virus de l'hépatite B et de l'hépatite C, etc.¹ Les données cliniques les plus complètes sont celles dont

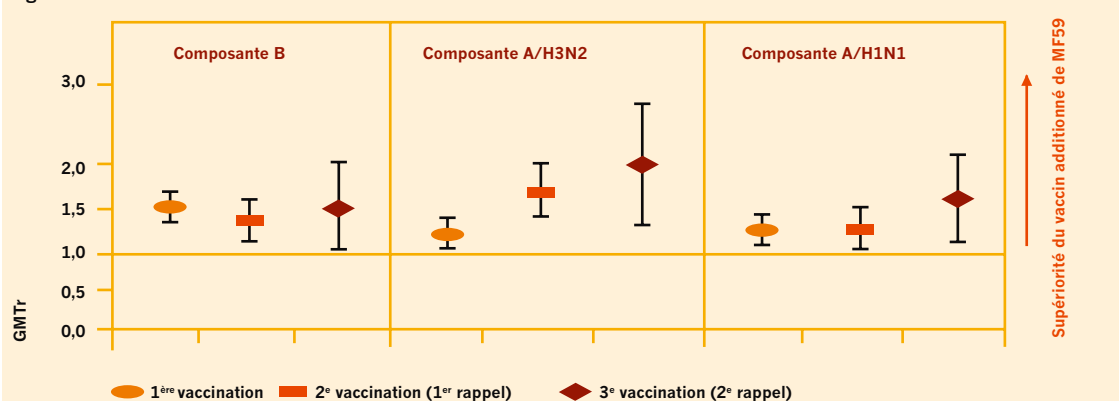
nous disposons pour le vaccin anti-influenza associé au potentialisateur MF59, dont on a administré à ce jour plus de 30 millions de doses dans plus de 20 pays. Ce vaccin antigrippal a été développé spécialement pour les personnes de 65 ans et plus, parce que les vaccins anti-influenza conventionnels n'offrent pas une protection optimale à ce groupe d'indication. Étant donné que la réponse immunitaire devient plus mauvaise avec l'âge, ce groupe d'âge a besoin, plus que tout autre, de vaccins dont l'efficacité a été renforcée par un adjuvant spécial. L'effet stimulateur d'efficacité de MF59 se manifeste, par rapport aux vaccins traditionnels, par un titre d'anticorps nettement plus élevé contre les antigènes de l'influenza contenus dans le vaccin (voir figure 1), ce qui aboutit à une protection vaccinale nettement meilleure du groupe de patients le plus fortement exposé aux complications liées à l'influenza.⁵ La réponse immunitaire renforcée est obtenue sans que la tolérance au vaccin soit changée de manière décisive. Si l'on fait abstraction du taux légèrement surélevé de réactions locales légères et passagères dues à l'effet stimulateur du potentialisateur, le vaccin peut être considéré comme très bien toléré. En plus de la réponse immunitaire élevée contre les souches de virus spécifiquement contenues dans le vaccin, MF59 renforce aussi les défenses immunitaires contre les souches hétérovariantes (driftées) du virus de l'influenza, ce qui étend la protection vaccinale, un aspect particulièrement important durant les saisons où les souches d'influenza du vaccin ne correspondent pas très bien aux souches de virus circulantes.⁶

La supériorité d'un vaccin antigrippal additionné du potentialisateur MF59 a également été examinée et démontrée en conditions de pratique réelle. Une enquête menée chez près de 3000 pensionnaires de 25 maisons de retraite, âgés en moyenne de 85 ans, a montré une efficacité de 80,1% pour le vaccin antigrippal additionné de MF59 contre 57,1% pour les vaccins antigrippaux conventionnels.⁷

Références

- Hagan DT. MF59 is a safe and potent adjuvant that enhances protection against influenza virus infection. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6 (5): 699-710
- Ott G., Barchfeld GL., van Nest G. Enhancement of humoral response against human influenza vaccine with the simple submicron oil/water emulsion adjuvant MF59. *Vaccine* 1995; 13: 1557-62
- Valensi JP., Carlson JR., van Nest GA. Systemic cytokine profiles in BALB/c mice immunized with trivalent influenza vaccine containing MF59 oil emulsion and other advanced adjuvants. *J Immunol* 1994; 153: 4029-39
- Del Giudice G. et al. Vaccines with the MF59 adjuvant do not stimulate antibody responses against squalene. *Clin Vaccine Immunol.* 2006; 13: 1010-13
- Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 2673-80
- Baldo V. et al. MF59 adjuvanted influenza vaccine: Assessment of the immunogenicity against homologous and heterologous strains in elderly subjects, Poster at Options for the Control of Influenza VI, June 2007, Toronto, Canada
- Iob, A. et al. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 687-93

Figure 1:



Une méta-analyse examinant l'efficacité de vaccins antigrippaux chez des personnes âgées de 65 ans et plus montre, pour tous les trois antigènes contenus dans le vaccin (A/H1N1, A/H3N2, B) et sur plusieurs saisons, une meilleure immunogénicité pour le vaccin additionné du potentialisateur MF59 par rapport à des vaccins antigrippaux conventionnels.⁸ L'intervalle de confiance à 95% est indiqué; GMT: titre moyen (moy. géométrique); GMT: GMT- rapport du MF59 aux vaccins antigrippaux conventionnels de comparaison.

Pour tout autre renseignement:

D^r Michael Endrich
 Medical Director Novartis
 Vaccines & Diagnostics Schweiz
 Novartis Pharma Schweiz AG
 Monbijoustrasse 118, 3007 Berne
 Téléphone 031 377 52 65
 Fax 031 377 69 54
 michael.endrich@novartis.com