



# Innovations en matière de vaccin antigrippal

Pr Odile Launay  
CIC de vaccinologie Cochin Pasteur  
Hôpital Cochin, Paris



# Liens d'intérêt

## 2009-2012

### Odile LAUNAY

- **Participation à des groupes de travail:** sanofi pasteur MSD, GlaxoSmithKline bio : pas de rémunération
- **Invitations à des congrès ou des journées scientifiques:** GSK bio, sanofi pasteur MSD, Abbott, Pfizer, MSD, Gilead
- **Autres :** investigateur coordonnateur pour des essais vaccinaux avec MSD, GSK bio, spmsd, sanofi pasteur : financement organismes d'appartenance



# Les vaccins antigrippaux inactivés

- **Seuls vaccins disponibles actuellement en France**
- Composés de **3 souches** : 2 sous-types A, 1 sous-type B), dosage 15 µg par souche
- Souches vaccinales produites sur **œuf embryonné** de poule, inactivées, fragmentées
- **Composition revue tous les ans** adaptée à la surveillance épidémiologique
- Administrés par **voie IM**
- Induisent une réponse humorale systémique (Ac neutralisants anti-hémagglutinine) qui est de plus faible intensité:
  - en primo vaccination: 2 doses si < 8 ans
  - chez les sujets âgés
  - et les personnes immunodéprimées.



## Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis

Michael T Osterholm, Nicholas S Kelley, Alfred Sommer, Edward A Belongia

- Méta analyse, essais vaccin vs placebo, grippe confirmée virologiquement (RT-PCR ou culture)
- Vaccin trivalent inactivé : 8 études randomisées chez adulte de 18- 65 ans

**Efficacité poolée chez l'adulte = 59% [95% CI 51–67] (16%-76%)**

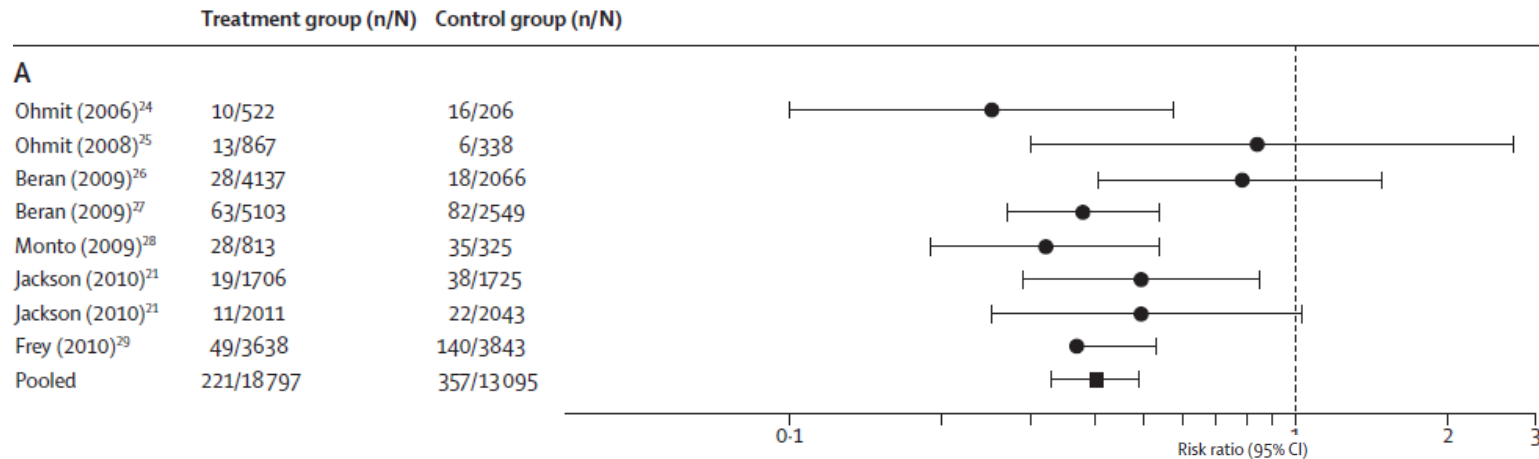


Figure 2: Vaccine efficacy compared with placebo (Mantel-Haenszel random-effects model)



## Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis

Michael T Osterholm, Nicholas S Kelley, Alfred Sommer, Edward A Belongia

- 1 étude chez l'enfant de 6-23 mois

	Population (dates)	Patients randomly allocated to receive TIV and placebo	Vaccine efficacy (95% CI)	Reported antigenic match
<b>Adults (18–64 years)</b>				
Ohmit et al (2006) <sup>24</sup>	Healthy adults aged 18–46 years (2004–05)	728	75% (42 to 90)	Type A: drifted H3N2; type B: mixed lineage
Ohmit et al (2008) <sup>25</sup>	Healthy adults aged 18–48 years (2005–06)	1205	16% (–171 to 70)	Type A: drifted H3N2; type B: lineage mismatch (1 isolate)
Beran et al (2009) <sup>26</sup>	Healthy adults aged 18–64 years (2005–06)	6203	22% (–49 to 59)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: lineage mismatch
Beran et al (2009) <sup>27</sup>	Healthy adults aged 18–64 years (2006–07)	7652	62% (46 to 73)	Type A: similar H3N2; type B: lineage mismatch
Monto et al (2009) <sup>28</sup>	Healthy adults aged 18–49 years (2007–08)	1139	68% (46 to 81)	Type A: drifted H3N2; type B: lineage mismatch
Jackson et al (2010) <sup>21</sup>	Healthy adults aged 18–49 years (2005–06)	3514	50%† (14 to 71)	Type A: similar H3N2; type B: lineage mismatch
Jackson et al (2010) <sup>21</sup>	Healthy adults aged 18–49 years (2006–07)	4144	50%† (–3 to 75)	Type A: similar H3N2; type B: mixed lineage
Frey et al (2010) <sup>29</sup>	Healthy adults aged 18–49 years (2007–08)	7576	63% (one-sided 97.5% lower limit of 47%)	Type A: mixed strains; type B: lineage mismatch
Madhi et al (2011) <sup>30</sup>	Adults aged 18–55 years with HIV infection (2008–09)	506	76% (9 to 96)	Type A: drifted H1N1; type B: not reported
<b>Children (6–24 months)</b>				
Hoberman et al (2003) <sup>31</sup>	Healthy children aged 6–24 months (1999–2000)	411	66% (34 to 82)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: not reported
Hoberman et al (2003) <sup>31</sup>	Healthy children aged 6–24 months (2000–01)	375	–7% (–247 to 67)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: lineage match

No studies were available for adults aged 65 years or older or children aged 2–17 years. \*One other study by Loeb and colleagues<sup>27</sup> met inclusion criteria and contained data for all age groups. †Our calculation.

**Table 2: Randomised controlled trials of trivalent inactivated vaccine (TIV) meeting inclusion criteria\***

- pas d'étude chez les personnes > 65 ans



# Vaccin antigrippal: innovations

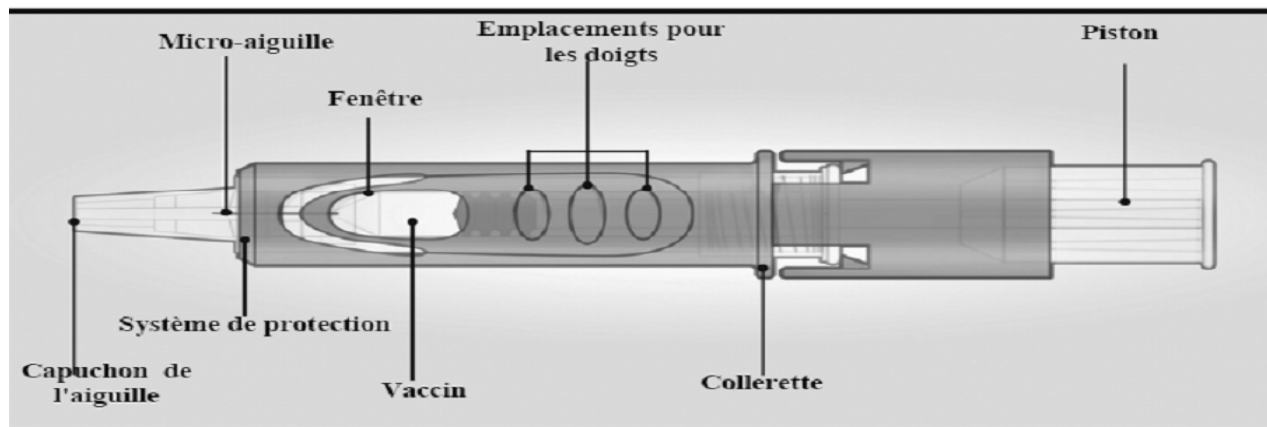
AMM récente pour 2 vaccins antigrippaux:

- un vaccin inactivé administré par voie intradermique: Intanza®
- un vaccin vivant atténué administré par voie nasale: Fluenz®



# Présentation du vaccin INTANZA®

- Vaccin antigrippal, fragmenté, inactivé, trivalent, cultivé sur œufs embryonnés
- AMM (24/02/09) dans le cadre d'une procédure centralisée :
  - INTANZA 9 µg d'HA par souche/dose 0.1 ml : 18-59 ans
  - INTANZA 15 µg d'HA par souche/dose 0.1 ml : > 60 ans
- Système de micro-injection par voie intra-dermique
- Demande de remboursement pour INTANZA 15 µg



# Dispositif innovant



- Premier dispositif permettant une administration intradermique simple (aiguille perpendiculaire à la peau)





# Rationnel de l'administration ID

- Utilisation de la voie ID
  - Active les cellules dendritiques engagées dans la présentation d'Ag,
  - Augmentation de l'immunogénicité démontrée pour vaccins grippe, rage, hépatite B (Gelinck LB, Vaccine, 2009 ; Nicolas JF, Expert Rev Vaccines, 2008 ; Beran J, BMC Med, 2009)
  - Chez le sujet âgé ou immunodéprimé: meilleure immunogénicité
  - Chez les adultes jeunes: permet de réduire la dose d'antigène



# Intanza: immunogénicité

- **3 études d'immunogénicité :**
  - 2 études ID 15  $\mu\text{g}$  vs vaccin trivalent IM 15  $\mu\text{g}$ 
    - Essai GID16 (*Holland D, JID 2008*) :
      - Hémisphère Sud 2006,
      - 740 sujets > 60 ans : 370 ID vs 370 IM
    - Essai GID17 (*Arnou R, Vaccine 2009*) :
      - Hémisphère Nord 2006-2007,
      - 3707 sujets > 60 ans : 2618 ID vs 1089 IM
  - 1 étude ID 15  $\mu\text{g}$  vs vaccin trivalent adjuvanté (MF59) IM 15  $\mu\text{g}$ 
    - Essai FID01C :
      - Hémisphère Nord : 2007-2008,
      - 795 sujets > 65 ans : 398 ID vs 397 IM



# Intanza: immunogénicité

- Critères d'immunogénicité selon le CHMP

<u>Critères</u>	<u>Adultes</u>	<u>Sujets âgés (&gt;60 ans)</u>
Taux de <u>Seroconversion</u> **	> 40%	> 30%
Taux de <u>séroprotection</u> **	> 70%	> 60%
Rapport de la <u>MGT (postvaccinaux/prévaccinaux)</u>	> 2.5	> 2.0

\*multiplication du titre en anticorps par un facteur d'au moins 4 après vaccination

\*\* titre mesuré par d'inhibition de l'hémagglutination  $\geq 40$

- Supériorité du vaccin ID 15  $\mu\text{g}$  par rapport vaccin IM 15  $\mu\text{g}$  pour les 3 souches
- Non inferiorité du vaccin ID 15  $\mu\text{g}$  par rapport vaccin IM adjuvanté 15  $\mu\text{g}$  pour 2 des 3 souches
- Pas de donnée d'efficacité ++++



# Intenza : Tolérance, Acceptabilité, Intérêt

- Le mode d'administration intradermique **rend plus visible les réactions locales.**
- Réactions locales au site d'injection :
  - 80% des patients : érythème (63 %), œdème (34 %), induration (33 %), prurit (28 %)
  - significativement plus fréquentes que dans les groupes vaccinés par voie IM (33%)
  - Comparables pour douleurs (20%) et ecchymose (5 %)
- En cas d'injections annuelles répétées (étude GID17), le profil de **tolérance apparaît moins bon au fur et à mesure des injections** :
  - Réactions chez 57 % des patients à la 1<sup>ère</sup>, 67 % à la 2<sup>ème</sup> et 71 % à la 3<sup>ème</sup> injection
- Au total, au vu des données d'évaluation de la douleur et de l'appréciation des réactions locales ou générales par les patients, le bénéfice attendu de la voie ID apparaît **modeste.**



# Intenza

## Avis du HCSP



- Dans l'état actuel des données, le groupe de travail considère que :
  - Il n'y a pas lieu de proposer de manière préférentielle le vaccin grippal par voie intradermique, INTANZA® 15 µg,
    - aux sujets âgés de 65 ans et plus,
    - et aux personnes atteintes de certaines pathologies chroniques âgées de 60 ans et plus ;
  - Ce vaccin peut être utilisé
    - pour les personnes âgées de 60 ans et plus
    - dans le cadre des recommandations du calendrier vaccinal.



# Fluenz : vaccin antigrippal vivant atténué

- Contient  $10^7$  particules virales infectieuses de chacune des 3 souches vaccinales
- Chacune des souches du vaccin
  - Est un **réassortant** entre la souche sauvage (produite sur œuf embryonné de poule) et une souche atténuée (produite sur cellules Vero par technologie de génétique inverse),
  - Est **adapté au froid** : capacité de se multiplier localement au niveau du nasopharynx à une température inférieure à celle du nasopharynx, soit  $25^{\circ}\text{C}$  à  $33^{\circ}\text{C}$  suivant la température de l'air inhalé,
  - Est **thermosensible**, limitant de fait leur niveau de réplication au niveau du tractus respiratoire inférieur,
  - Est **atténuée** par passages successifs sur culture cellulaire par abaissement de température, **réduisant ainsi la capacité** de provoquer la grippe



# Fluenz : immunogénicité

- Fluenz induit une **réponse mucosale et systémique**:
  - Production d'IgA sécrétoires à la surface de l'arbre respiratoire supérieur,
  - Une réponse lymphocytaire T cytotoxique mucosale (CD8+)
  - Une réponse sérique (IgG et IgM), plus faible qu'avec le vaccin antigrippal injectable.



# Fluenz : Efficacité dans les Etudes Pédiatriques vs Placebo

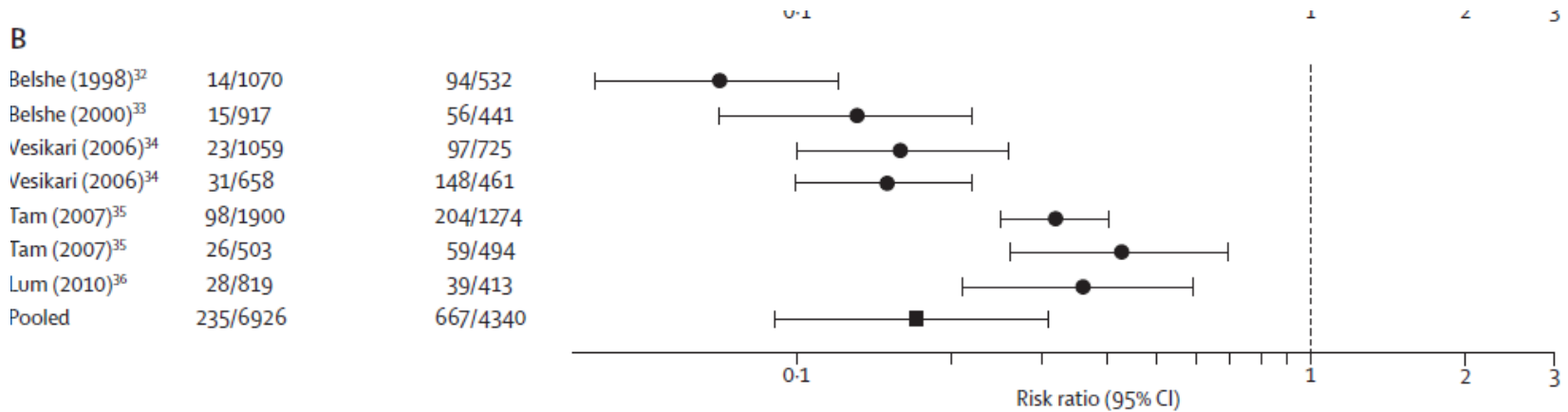


Figure 2: Vaccine efficacy compared with placebo (Mantel-Haenszel random-effects model)

## Children (6 months-7 years)

Belshe et al (1998) <sup>32</sup>	Healthy children aged 15-71 months (1996-97)	1602	93% (88 to 96)	Type A: similar H3N2; type B: lineage match
Belshe et al (2000) <sup>33</sup>	Healthy children aged 26-85 months (1997-98)	1358	87% (78 to 93)	Type A: drifted H3N2; type B: not reported (1 isolate)
Vesikari et al (2006) <sup>34</sup>	Healthy children aged 6-<36 months attending day care (2000-01)	1784	84% (74 to 90)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: lineage match
Vesikari et al (2006) <sup>34</sup>	Healthy children aged 6-<36 months attending day care (2001-02)	1119	85% (78 to 90)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: mixed lineage
Bracco Neto et al (2009) <sup>38</sup>	Healthy children aged 6-<36 months (2000-01)	1886	72% (62 to 80)	Majority of strains were similar (not reported by type)
Tam et al (2007) <sup>35</sup>	Healthy children aged 12-<36 months (2000-01)	3174	68% (59 to 75)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: lineage match
Tam et al (2007) <sup>35</sup>	Healthy children aged 12-<36 months (2001-02)	2947	57% (30 to 74)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: mixed lineage
Lum et al (2010) <sup>36</sup>	Healthy children aged 11-<24 months (2002-03)	1233	64% (40 to 79)	Type A: similar H1N1 and mixed H3N2; type B: mixed lineage



# Fluenz

## Efficacité supérieure au vaccin grippal inactivé chez l'enfant

Étude	Efficacité IC 95%			
	Région		Souches apparentées	Quelle que soit la souche
MI-CP111	USA,	2004-05	44,5 % (22,4 ; 60,0)*	54,9 % (45,4 ; 62,9)*
	Europe, Asie/Océanie			
D153- P514	Europe	2002-03	52,7 % (21,6 ; 72,2)*	52,4 % (24,6 ; 70,5)*
		20023-03	34,7 % (3,9 ; 56,0)*	31,9 % (1,1 ; 53,5)*

\* De cas en moins par rapport au vaccin injectable



# Fluenz : Efficacité discutée chez l'adulte

- 3 essais : résultats divergents

## Adults (18-49 years)

Ohmit et al (2006) <sup>24</sup>	Healthy adults aged 18-46 years (2004-05)	725	48% (-7 to 74)	Type A: drifted H3N2; type B: mixed lineage
Ohmit et al (2008) <sup>25</sup>	Healthy adults aged 18-48 years (2005-06)	1191	8% (-194 to 67)	Type A: drifted H3N2; type B: lineage mismatch (1 isolate)
Monto et al (2009) <sup>28*</sup>	Healthy adults aged 18-49 years (2007-08)	1138	36% (0 to 59)	Type A: drifted H3N2; type B: lineage mismatch

- Moindre efficacité que le vaccin injectable?



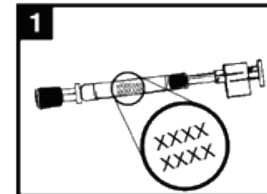
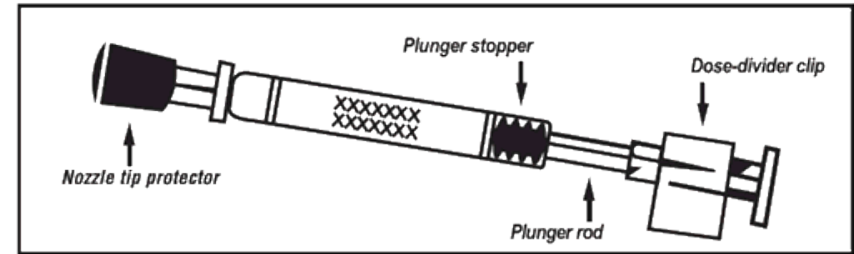
# Fluenz : AMM

- Indications thérapeutiques
  - Prévention de la grippe chez les sujets âgés de 24 mois à 18 ans.
- Posologie et mode d'administration
  - 0,2 ml (0,1 ml dans chaque narine).
  - Chez les enfants n'ayant pas été auparavant vaccinés contre la grippe saisonnière, une seconde dose devra être administrée dans un intervalle d'au moins 4 semaines.
- Contre-indications
  - Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients, à la gentamicine, aux oeufs ou aux protéines de l'oeuf.
  - Immunodéprimés : Leucémie, Lymphome, VIH symptomatique, Immunodéficience cellulaire et corticostéroïdes à fortes doses.
    - FLUENZ n'est pas contre-indiquée
      - chez les patients présentant une infection par le VIH asymptomatique,
      - ou recevant un traitement par corticostéroïdes topiques/inhalés ou par corticostéroïdes systémiques à faible dose,
      - ou recevant un traitement de substitution à base de corticostéroïdes, comme dans les cas d'insuffisance surrénale.

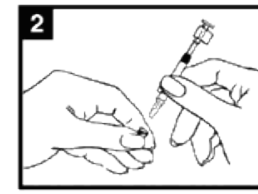
# Fluenz : Administration

## Utilisation par Voie Nasale

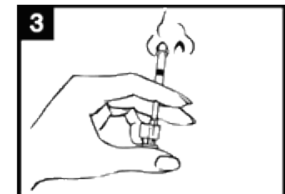
- Ne pas utiliser avec une aiguille
- Ne pas injecter
- Une dose, répartie par moitié dans chaque narine
- Fluenz doit être administré par un médecin, un infirmier ou un pharmacien



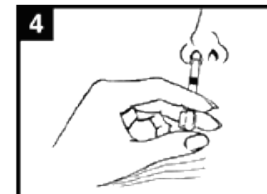
**1**  
**Check expiry date**  
 Product must be used before date on applicator label.



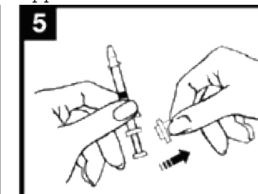
**2**  
**Prepare the applicator**  
 Remove rubber tip protector. Do not remove dose-divider clip at the other end of the applicator.



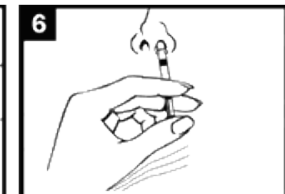
**3**  
**Position the applicator**  
 With the patient in an upright position, place the tip just inside the nostril to ensure FLUENZ is delivered into the nose.



**4**  
**Depress the plunger**  
 With a single motion, depress plunger **as rapidly as possible** until the dose-divider clip prevents you from going further.



**5**  
**Remove dose-divider clip**  
 For administration in the other nostril, pinch and remove the dose-divider clip from plunger.



**6**  
**Spray in other nostril**  
 Place the tip just **inside the other nostril** and with a single motion, depress plunger **as rapidly as possible** to deliver remaining vaccine.



# Fluenz

## Mises en Garde Spéciales, Précautions d'Emploi

- FLUENZ ne doit pas être administré aux enfants et adolescents présentant un asthme sévère ou des épisodes de sifflement
  - ce type de patient n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques adaptées.
- Ne pas administrer FLUENZ aux nourrissons et enfants < 1 an
  - Augmentation du nombre d'hospitalisations suite à la vaccination
- FLUENZ n'est pas recommandée chez les nourrissons et les enfants âgés de 12 à 23 mois
  - Augmentation du nombre de cas d'épisodes de sifflement a été observée suite à la vaccination



# Fluenz

## Mises en Garde Spéciales, Précautions d'Emploi

- FLUENZ est un vaccin à virus **vivant atténué** susceptible d'être **transmis** à des sujets **immunodéficients**: éviter le contact étroit avec des sujets sévèrement immunodéficients pendant 1 à 2 semaines suivant la vaccination.
- Pic d'incidence de présence du virus vaccinal 2 à 3 jours après la vaccination.
- Dans les situations où le contact avec des patients sévèrement immunodéprimés ne peut être évité, le risque potentiel de transmission du virus vaccinal de la grippe doit être mis en balance avec le risque de contracter et transmettre un virus de la grippe de type sauvage.
- FLUENZ ne doit en aucun cas être injecté.
- Il n'existe pas de données concernant la tolérance de l'administration intranasale de FLUENZ chez les enfants souffrant de malformations cranio-faciales non réparées.



# Fluenz : Interactions

- Salicylés: risque de syndrome de Reye
- Co-administration avec les vaccins vivants atténués:
  - Rougeole, oreillons, varicelle, poliomyélite orale :
    - aucune modification significative des réponses immunitaires observée
  - Rubéole :
    - altération, mais pas de pertinence avec schéma à deux doses
- Co-administration avec antiviraux de la grippe:
  - Ne pas administrer le vaccin dans les 48 h suivant l'arrêt du traitement AV.
  - Les antiviraux contre la grippe dans les deux semaines suivant la vaccination peut affecter la réponse du vaccin.
  - Si des antiviraux et FLUENZ sont administrés de manière concomitante, il convient d'envisager une seconde vaccination quand cela est justifié



# Fluenz : Effets Indésirables

- Très fréquent (plus d'1/10 personne) :
  - Nez qui coule ou nez bouché
  - Perte d'appétit
  - Malaise ; Maux de tête
- Fréquent (1-10/100 personnes) :
  - Fièvre ; douleurs musculaires
- Peu fréquent (1-10/1 000 personnes) :
  - Eruption cutanée
  - Saignements de nez
  - Réactions allergiques :
    - démangeaisons cutanées,
    - difficultés à respirer,
    - gonflement du visage et/ou de la langue.



# Haut Conseil de la santé publique

## AVIS

**relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin Fluenz®  
(suspension pour pulvérisation nasale, vaccin grippal vivant atténué)**

21 octobre 2011

Le vaccin Fluenz® a obtenu le 27 janvier 2011 une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne. Le Haut Conseil de la santé publique s'est auto saisi afin de déterminer la place de ce vaccin dans le cadre de la stratégie actuelle de prévention de la grippe saisonnière<sup>1</sup>.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique :

- considère que le vaccin grippal nasal Fluenz® peut être utilisé dans le cadre de son AMM chez les enfants âgés de 24 mois à 17 ans révolus et pour lesquels la vaccination grippale est recommandée (calendrier vaccinal 2011<sup>3</sup>) en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe ;
- souligne l'intérêt de ce vaccin
  - en primo-vaccination grippale ;
  - et ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune ;
- recommande un schéma vaccinal comportant l'instillation de 0,1 ml de vaccin dans chaque narine. Les enfants âgés de moins de 9 ans non vaccinés antérieurement contre la grippe doivent recevoir une seconde dose au moins 4 semaines plus tard ;
- indique que, comme tout vaccin vivant, ce vaccin ne doit pas être utilisé chez les enfants immunodéprimés ni chez les personnes de leur entourage. Il peut cependant être utilisé chez les enfants infectés par le VIH sans immunodépression sévère (c'est-à-dire lymphocytes CD4 > 15 % chez les enfants âgés de moins de 5 ans ou CD4 > 200/mm<sup>3</sup> chez les enfants âgés de plus de 5 ans) ;

Le Haut Conseil de la santé publique souligne que le vaccin Fluenz® enregistré selon une procédure européenne nécessite une prescription médicale.



# Vaccin antigrippal perspectives



# Perspectives : Recherche d'un vaccin grippal « universel »

Vaccin qui pourrait être efficace contre différents sous-types de virus et utilisé en période épidémique ou endémique

- nécessite d'identifier une protéine virale (ou une partie stable d'une protéine instable) nécessaire à la réplication virale

- **Protéine M2**

bon candidat, chez l'animal permet une immunité croisée et limite la sévérité de l'infection, mais meee de mutation de M2, pas de donnée chez l'homme

- Glycoprotéine NA? Epitopes de HA?



# New technologies

**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
<b>Inactivated vaccines</b>				
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
<b>Live attenuated vaccines</b>				
Egg-based	Yes	Yes	Yes	Yes
Cell-based	Yes	Yes	No	No
<b>Next generation</b>				
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



# Cell-Culture Techniques

- Current egg-based vaccine-manufacturing process is vulnerable :
  - an insufficient egg supply in the event of a zoonotic outbreak of avian influenza
  - other diseases affecting chicken flocks
  - a lack of capacity for a surge in production.
- Mammalian cell cultures have been developed :
  - Allowing manufacturers to work directly with wild-type viruses, avoiding the generation of egg-adaptive mutations in the HA protein.
  - Increasing surge capacity in the event of a pandemic
  - Better manufacturing control through a closed-system fermentation process.



Merci pour votre attention





# Etude d'immunogénicité FID01C

## Résultats par méthode d'inhibition de l'hémagglutination de l'étude FID01C (analyse per protocole)

1/dil	Intanza (N=390)	Vaccin avec adjuvant IM (N=385)	MGT IMID (a) [IC95%]	Non-infériorité (b)
	MGT Post-vaccination [IC95%]			
A/Solomon (H1N1)	108.3 [95.4; 123.0]	122.1 [109.1; 136.7]	1.13 [0.95; 1.34]	oui
A/Wisconsin (H3N2)	259.9 [233.5; 289.3]	341.4 [306.7; 380.1]	1.31 [1.13; 1.53]	non
B/Malaysia	36.9 [33.6; 40.5]	39.9 [36.4; 43.8]	1.08 [0.95; 1.23]	oui

IC: intervalle de confiance ; dil: dilution; ID: intradermique; IM: intramusculaire; N: nombre of sujets

(a) IM vaccin grippal avec adjuvant Intanza

(b) Non-infériorité était démontrée si la limite supérieure de IC95% était <1.5

## Résultats par méthode d'hémolyse radiale simple de l'étude FID01C (analyse per protocole)

mm <sup>2</sup>	Intanza (N=389)	Vaccin avec adjuvant IM (N=382)	MGT IMID (a) [IC95%]	Non-infériorité (b)
	MGT Post-vaccination [IC95%]			
A/Solomon (H1N1)	46.4 [41.6; 51.8]	53.9 [49.0; 59.3]	1.16 [1.00; 1.34]	oui
A/Wisconsin (H3N2)	39.3 [35.6; 43.3]	46.2 [42.1; 50.7]	1.18 [1.03; 1.34]	oui
B/Malaysia	66.5 [60.8; 72.8]	68.9 [62.9; 75.3]	1.03 [0.91; 1.17]	oui

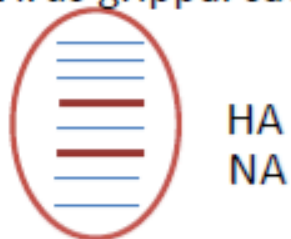
IC: intervalle de confiance ; dil: dilution; ID: intradermique; IM: intramusculaire; N: nombre of sujets

(a) IM vaccin grippal avec adjuvant Intanza

(b) Non-infériorité était démontrée si la limite supérieure de IC95% était <1.5

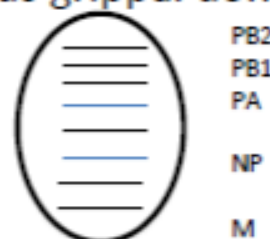
- La réponse immunitaire a satisfait l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité pour 2 souches avec la méthode IHA (hypothèse de non-infériorité non satisfait pour la souche A/H3N2).
- Pour les 3 souches, la réponse immunitaire a satisfait l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité avec la méthode SRH

# Virus grippal sauvage



1

# Virus grippal donneur



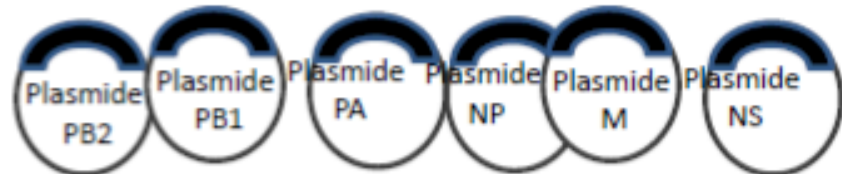
1



2



Lignée cellulaire Vero



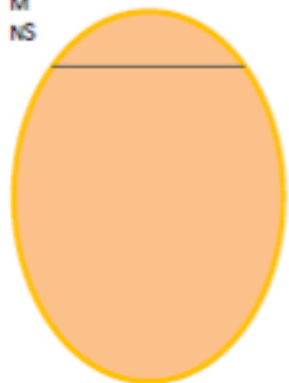
3



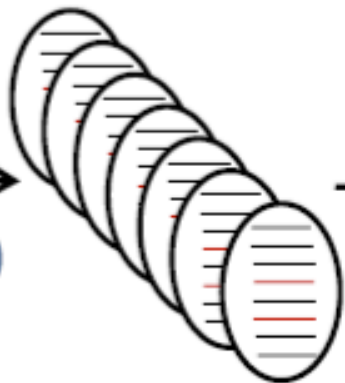
Virus grippal réassortant 6:2

Œuf embryonné poule

4



5



6

