



DOSSIER DE PRESSE

**Prévention
de la grippe
saisonnière**
et enjeu
de la production
des vaccins



SANOFI PASTEUR

1

UN VACCIN SERT À PROTÉGER

Les vaccins constituent un progrès majeur dans l'arsenal médical de ces 100 dernières années. On considère que la vaccination est, avec l'accès à l'eau potable, la mesure de santé publique la plus impactante dans la réduction de la mortalité des populations.

1. Principe de la vaccination : éduquer l'organisme à la reconnaissance des agent infectieux

La vaccination permet à l'organisme de développer une défense face à un agent infectieux, avant d'y avoir été exposé. Il donne à l'organisme l'occasion d'une première confrontation aux marqueurs de la maladie, via des virus, des bactéries ou d'autres micro-organismes tués ou affaiblis et qui ne déclenchent donc pas la maladie. Par cette première rencontre, le vaccin éduque le système immunitaire pour lui permettre de reconnaître l'agent infectieux lorsqu'il se présentera. L'organisme pourra ainsi se défendre efficacement. ⁽¹⁾

Certains vaccins nécessitent un rappel pour atteindre un niveau de protection optimal.

Comment ça marche ? La première injection vaccinale entraîne une réponse immunitaire avec un certain temps de latence. La seconde injection permet à l'organisme de répondre plus rapidement et plus efficacement (fig.1). ⁽²⁾ La vaccination, qui représente une arme efficace contre certaines maladies et leurs complications est aussi un outil majeur de santé publique. En effet, la vaccination limite les risques d'épidémie et protège indirectement les personnes qui ne peuvent être vaccinées, car leur système immunitaire est trop fragile. En France, la vaccination protège contre 29 maladies infectieuses. ⁽³⁾



En France, la vaccination protège contre 29 maladies infectieuses.

Corrélation entre les taux d'anticorps et les différentes phases de la réponse au vaccin ⁽²⁾

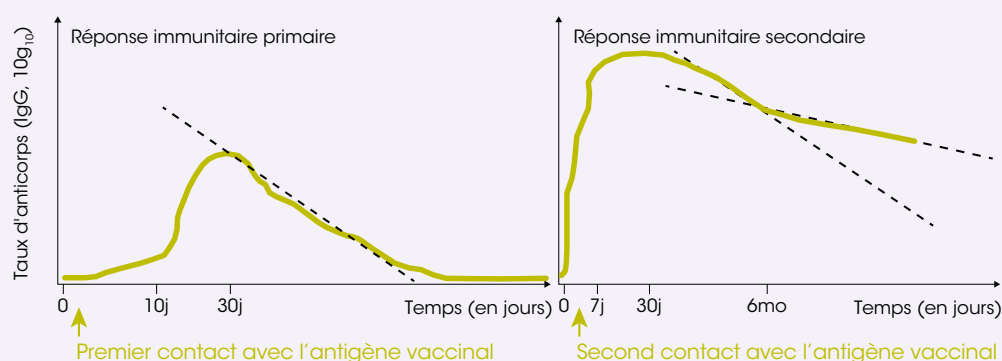
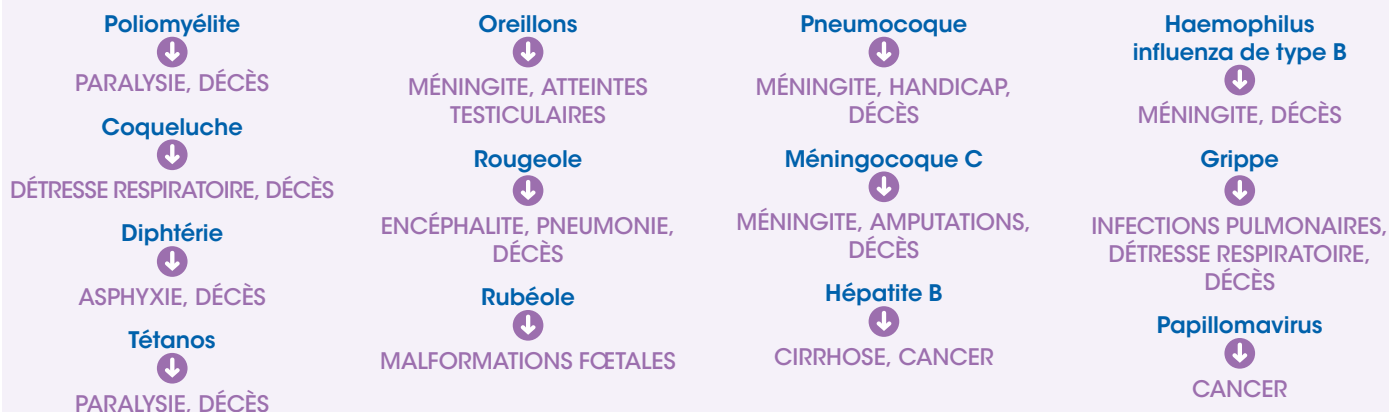


Figure 1: adapté d'après vaccine 2018

Certaines de ces 29 maladies peuvent avoir des conséquences dramatiques pour la santé⁽³⁾



Au cours de notre vie, nous ingérons par la respiration, l'alimentation et la boisson beaucoup plus d'aluminium que par les vaccins.⁽⁶⁾

2. La composition d'un vaccin

Les vaccins sont composés d'antigènes* vaccinaux, qui sont des substances provenant de bactéries, de virus, ou de micro-organismes. Pour une meilleure efficacité, des adjuvants* peuvent être ajoutés (sels d'aluminium, squalènes, liposomes, molécules immunostimulantes) aux antigènes vaccinaux⁽⁶⁾ : ils augmentent la réponse immunitaire et sont nécessaires pour le bon fonctionnement de certains vaccins. Les sels d'aluminium figurent parmi les adjuvants* les plus utilisés dans le monde avec un recul d'utilisation de plus de quatre-vingt-dix années⁽³⁾.

Plusieurs études de l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament) ont conclu qu'aucune toxicité neurologique concernant

l'aluminium présent dans les vaccins n'a été démontrée⁽⁶⁾. L'aluminium est d'ailleurs présent dans l'eau, dans l'air et dans de nombreux aliments (cacao, thé, épinards, crustacés...). Au cours de notre vie, nous ingérons par la respiration, l'alimentation et la boisson beaucoup plus d'aluminium que par les vaccins⁽³⁾.

Des conservateurs et des stabilisants (lactose, sorbitol, etc.)⁽¹⁾ peuvent également être ajoutés pour conserver la qualité des vaccins et leur asepsie pendant toute leur durée de conservation.

La composition complète du vaccin est précisée dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit)⁽⁶⁾.



?

Le saviez-vous

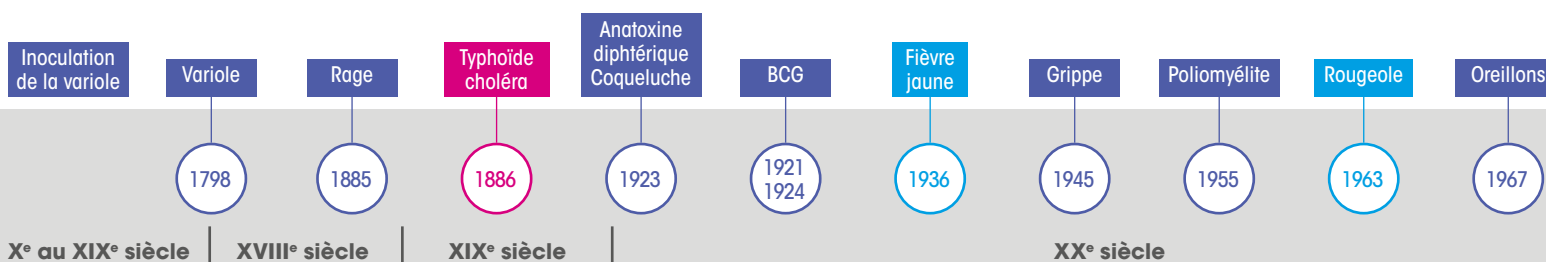
Nous devons le principe du vaccin au docteur Edward Jenner.

3. Historique de la vaccination : de Jenner au génie génétique

Le principe de la vaccination est né au XVIII^e siècle de la découverte d'un médecin de campagne, le docteur Edward Jenner.

Il observe que les fermières en contact régulier avec le virus de la vaccine, une maladie bénigne des vaches qui ressemble à la variole, n'étaient jamais contaminées lors des épidémies de variole. Il inocule alors la vaccine à un individu : l'exposition préalable de son organisme à la vaccine

le protège et il ne contracte pas la maladie. Le mot vaccination, dérivé de vaccine rend hommage à ce père de la vaccination. Pasteur de son côté découvre, un siècle plus tard, le vaccin contre la rage (1882), le premier vaccin humain à virus atténué. Dès lors, l'inoculation de virus atténués ou morts ouvrent la voie à l'expérimentation de nombreux vaccins.⁽⁶⁾



4. Les différents types de vaccins

Les vaccins, protègent les individus de maladies infectieuses dues à des bactéries (coqueluche, tuberculose, tétanos, hépatite B) ou à des virus (rubéole, rougeole, oreillons, poliomyélite, grippe), et ne présentent aucun risque infectieux. Caractéristiques des vaccins⁽⁹⁾ :

- vaccins inertes ou inactivés, qui contiennent des agents pathogènes tués par la chaleur ou par réaction chimique, à l'instar du vaccin contre la poliomyélite⁽⁹⁾ ;
- Il existe des vaccins sous-unitaires, qui contiennent des agents pathogènes partiels purifiés ou des toxines d'origine bactérienne, traitées pour ne plus être toxiques, les vaccins de la grippe saisonnière sont composés de virions fragmentés ou d'antigènes de surface du virus, dénués de leur pouvoir pathogène⁽⁹⁾.

5. Les vaccins à tout âge

Le système immunitaire dès la naissance est confronté à de nombreux organismes potentiellement pathogènes⁽⁹⁾.

Le bénéfice de l'immunité transmise par la mère à son nouveau né, diminuant rapidement, il est important de vacciner les tout-petits, suffisamment tôt, car leur organisme est très fragile et le risque de maladies très important. Aussi, les bébés reçoivent leur premier vaccin à l'âge de 2 mois. Avant cet âge, le bébé est protégé de certaines maladies grâce à la vaccination et aux anticorps de sa mère^(9,11).

Il est donc important de tenir son carnet de vaccination à jour pour surveiller et maintenir sa protection vaccinale tout au long de sa vie.

- Vaccins vivants contenant des agents infectieux atténués, comme le vaccin contre la rougeole.

Les vaccins ont beaucoup évolué. Aujourd'hui, la grande majorité d'entre eux utilisent des procédés d'inactivation ou d'atténuation dont la sécurité, la tolérance et l'efficacité sont testés et évalués avec des essais cliniques de très large ampleur, avant leur mise sur le marché.



Vaccination obligatoire contre 11 maladies en France

pour les enfants de moins de 2 ans nés depuis le 1^{er} Janvier 2018.

Poliomyélite - Diphtérie - Tétanos
Coqueluche - Haemophilus influenzae b
Rougeole - Rubéole - Oreillons
Hépatite B - Pneumocoque
Méningocoque C. ⁽³⁾

?

Le saviez-vous

Il est recommandé aux femmes enceintes de se faire vacciner contre la grippe quel que soit le trimestre de la grossesse.



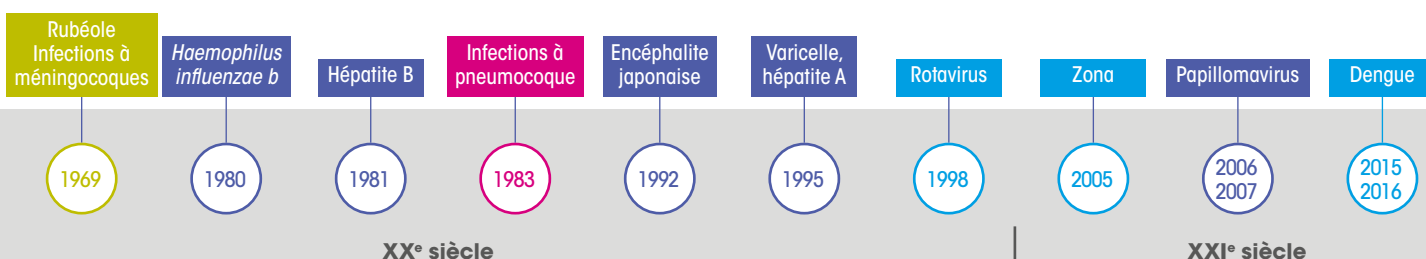
vrai
faux

Les vaccins sont sûrs – VRAI – Un lot de vaccins fait l'objet de 100 à 500 contrôles qualité pendant sa fabrication. Sur un site de production, environ une personne sur quatre est chargée du contrôle ou de l'assurance qualité.

Il n'y a plus de risque d'épidémie en France – FAUX – Si la couverture vaccinale de la population diminue, le risque épidémique revient. Pour certaines maladies comme la rougeole, le taux de vaccination de la population doit être d'au moins 95 % pour les deux doses pour enrayer le risque d'épidémie.

Il faut vacciner les bébés très tôt – VRAI – Certaines maladies très contagieuses peuvent être très graves pour la santé des bébés (coqueluche, rougeole ou infections à Haemophilus influenzae de type b), il faut donc armer les petits organismes très tôt.

Les vaccins de l'enfance protègent toute la vie – FAUX – Avec le temps, le système immunitaire s'affaiblit, il faut donc effectuer des rappels à l'adolescence et à l'âge adulte. ⁽³⁾



6. Vaccination : quel impact ?

L'OMS rappelle que la vaccination sauve chaque année entre 2 et 3 millions de vies ⁽¹²⁾. Ainsi, grâce à elle, la poliomyélite a été éliminée en France et la variole a disparu de la planète et déclarée éradiquée.

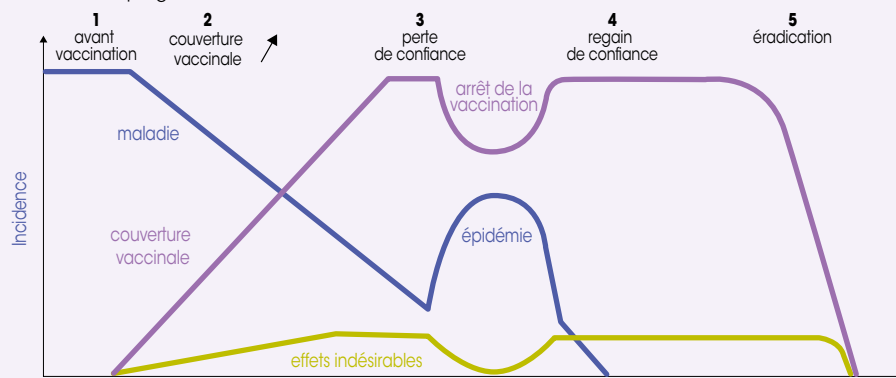
La vaccination apporte un bénéfice individuel mais aussi collectif. En effet, la diffusion d'une maladie contagieuse au sein d'une population est directement liée à la proportion de sujets susceptibles de la contracter : plus le nombre de personnes vaccinées augmente, plus le risque de transmission diminue. Lorsque ce nombre devient très important, les personnes immunisées font barrage entre les individus contagieux et les individus non immunisés ; le pathogène cesse alors de circuler dans la population. Ceci permet la protection des

sujets vaccinés mais aussi des non vaccinés. Cette stratégie a déjà permis d'éliminer la variole à travers le monde et pourrait conduire à l'élimination de maladies comme la rougeole, la poliomyélite ou l'hépatite B. L'OMS a élaboré un plan d'action en ce sens. La couverture vaccinale de la rougeole reste encore insuffisante. La très grande majorité des personnes contaminées au cours de ces récentes épidémies n'étaient pas vaccinées (80% des cas) ou insuffisamment vaccinées (1 seule dose de vaccin) ⁽¹²⁾.

Les progrès que constituent les vaccins, résultant de recherche et développement, permettent de lutter contre les fléaux que constituent les grandes épidémies. Ce schéma illustre l'impact de la vaccination sur la progression de maladies ⁽¹³⁾ :

Une nécessaire compréhension du rationnel de la vaccination

Évolution d'un programme d'immunisation et de sa tolérance



7. La vaccination comporte-t-elle des risques ?

Comme tout médicament, les vaccins peuvent avoir des effets indésirables. Mais ceux-ci, en général mineurs (fièvre, douleur, rougeur au point d'injection), se dissipent rapidement ⁽⁹⁾. Les effets indésirables graves sont rarissimes et attentivement étudiés quand ils surviennent. D'ailleurs, après enquêtes approfondies, il s'avère que dans l'immense majorité des cas, les complications graves sont sans rapport avec le vaccin ⁽³⁾. Par ailleurs, certains vaccins sont contre-indiqués pour certaines populations,

par exemple les vaccinations avec des vaccins vivants sont déconseillées aux patients dont les défenses immunitaires sont amoindries. Le médecin est habilité à conseiller chaque patient concernant les vaccinations qui lui sont recommandées et ses éventuelles contre-indications ⁽³⁾.

Les bénéfices de la vaccination sont démontrés. Le risque lié à la maladie est infiniment plus important que le risque d'effets indésirables du vaccin ⁽³⁾.

- (1) Vaccination info service. Principes immunologiques de la vaccination. Publié le 15.05.2018. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifi...ogiques-de-la-vaccination/Principes-immunologiques-de-la-vaccination> [consulté le 10.09.2019].
- (2) Siegrist C-A. Vaccine Immunology. Plotkin's Vaccines, 7th Edition. Section 1. Chapitre 2. 2018:16-34.
- (3) LEEM. Atelier presse : vaccins : peur de quoi ? Publié le 4.07.2018. Disponible sur : <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/Dossier-presse%20-vaccins.pdf> [consulté le 10.09.2019].
- (4) In secondary immune responses, booster exposure to antigen reactivates immune memory and results in a rapid (<7 days) increase.
- (6) Vaccination info service. Composants des vaccins. Publié le 05.06.2018. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Composants-des-vaccins> [consulté le 10.09.2019].
- (7) LEEM. Le point sur l'aluminium et les vaccins : 9 questions-réponses. Juillet 2018.
- (8) Vaccination info service. Historique de la vaccination. Mis à jour le 27.09.2018. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifi...-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Historique-de-la-vaccination> [consulté le 10.09.2019].
- (9) Vaccination info service. Vaccins inactivés ou inertes. Publié le 05.06.2018. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-inactivés> [consulté le 10.09.2019].
- (10) Vaccination info service. Pourquoi vacciner si tôt après la naissance ? Mis à jour le 08.12.2017. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-g...fices-de-la-vaccination/Pourquoi-vacciner-si-tot-apres-la-naissance> [consulté le 23.09.2019].
- (11) Santé publique France. Les vaccins à tous les âges, pour comprendre. Février 2019.
- (12) INSERM. Vaccins et vaccinations : un bénéfice individuel et collectif. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations> [consulté le 20.09.2019].
- (13) Chen RT. Oral poliomyelitis vaccines. The lancet. 1996;347:1496.

2

LA GRIPPE: DES CONSÉQUENCES GRAVES MÉCONNUES ET SOUS-ESTIMÉES

Entre la fin de l'automne et la fin de l'hiver, la grippe fait son apparition, touchant entre 2 et 6 millions de personnes en France, chaque année. Souvent considérée comme une maladie bénigne*, la grippe est pourtant responsable de 9 000 décès par an, en moyenne ⁽¹⁾.

1. La grippe, une pathologie virale

Le virus de la grippe touche essentiellement les voies respiratoires supérieures (nez, gorge, bronches), plus rarement les poumons ⁽²⁾. L'importante contagiosité de la grippe s'explique par ses modes de transmission multiples occasionnés par des gestes et des situations ordinaires : par voie aérienne (postillons, toux, éternuements), par contact rapproché avec une personne malade, par contact avec des objets contaminés (couverts, poignées de porte...). Après contamination par le virus de la grippe, une période de 48 heures est constatée avant

que les symptômes de la maladie se déclarent, l'individu étant déjà contagieux. Les malades sont contagieux pendant 5 jours (jusqu'à 7 jours chez l'enfant) après l'apparition des premiers symptômes ⁽¹⁾. Le niveau de contagion est plus important en hiver, car le virus de la grippe vit plus longtemps à l'extérieur de l'organisme, lorsque les températures chutent, dans les climats tempérés ⁽²⁾. Le taux d'attaque de l'infection grippale est plus élevé chez l'enfant très jeune, pouvant aller jusqu'à 40%, alors que chez l'adulte, il est plutôt de l'ordre de 5 à 10% ⁽³⁾.



En France, entre
2 et 6
millions de personnes
sont touchées par la grippe
chaque année

2. Les saisons grippales

Les virus de la grippe qui contaminent l'Homme ont un génome* qui se modifie rapidement, ce qui explique leur propagation épidémique* voire pandémique* et la variabilité de la virulence des grippes d'une année sur l'autre ⁽²⁾.

L'épidémie grippale de l'hiver 2017-2018, qui a duré 16 semaines, a été d'intensité modérée mais elle a cependant généré plus de 9 700 hospitalisations, dont plus de 2 900 cas admis en réanimation. Cette épidémie a

également été marquée par une surmortalité élevée, avec 13 000 décès estimés liés à la grippe ⁽⁴⁾. La saison suivante, 2018-2019, l'épidémie saisonnière a été de courte durée (8 semaines).

Elle a néanmoins entraîné 1,8 million de consultations en médecine ambulatoire et 11 000 hospitalisations, dont 1 877 en réanimation. Pendant cette saison 9 900 décès ont été attribués à la grippe ⁽⁵⁾.

9 000
décès par an,
en moyenne
sont attribués
à la grippe



3. Variabilité du génome de la grippe

La grippe est une infection virale provoquée par le virus *Influenza*, qui comprend essentiellement trois types : A, B et C.

La caractérisation des virus circulant au cours de la saison résulte d'une surveillance coordonnée par le Centre national de référence (CNR) des virus *influenza*, l'Institut

Pasteur de Paris et de Guyane et des Hospices civils de Lyon. À partir des prélèvements réalisés par les médecins du réseau Sentinelles ou les laboratoires hospitaliers du réseau Rénal (Réseau national des laboratoires hospitaliers), les virus sont détectés, isolés, identifiés (A, B), puis séquencés pour être caractérisés ⁽⁶⁾.



Les virus de types A et B du fait de leurs risques épidémiques ont des répercussions de santé publique. En effet, le génome du virus de type A, peut subir des mutations importantes, qui peuvent entraîner une pandémie aux conséquences très meurtrières. Le virus de type B est également responsable d'épidémies^(1,7).

On observe parfois la réémergence d'un virus ancien. Ce fut le cas en 1977 avec l'épidémie de grippe russe, réémergence d'un sous-type de virus disparu depuis 1957⁽²⁾. L'évolution du virus *Influenza* procède de deux mécanismes : le glissement antigénique ou la cassure du matériel génétique⁽²⁾.

Dans le cas du **glissement antigénique**, les

modifications du virus sont mineures. Ce sont des gènes codant pour des protéines de surface qui évoluent. Les glissements antigéniques nécessitent d'adapter chaque année le vaccin grippal, au nouveau virus circulant⁽²⁾.

L'évolution du virus de type A peut se faire par une **cassure du matériel génétique**, entraînant l'apparition d'un nouveau virus, totalement différent de celui à partir duquel il est né. Le risque épidémique est donc plus important, pouvant même atteindre un niveau pandémique si le virus est plus virulent, plus résistant ou plus facilement transmissible⁽²⁾.

4. Un diagnostic clinique

La symptomatologie de la grippe n'est pas spécifique. Mais, certains éléments sont très évocateurs et retenus dans 75% des cas comme des critères de grippe, s'ils sont observés pendant l'épidémie⁽³⁾. Les symptômes de la grippe se déclarent brutalement, généralement 1 à 4 jours après la contamination, souvent par une forte fièvre, des frissons, suivis de signes respiratoires. Les symptômes cliniques sont peu spécifiques : éternuement, toux et écoulement nasal, mais d'autres signes associés témoignent d'une grippe : une fatigue intense, des courbatures, des maux de tête et des douleurs diverses^(1,2,6).

Le nombre de virus pouvant évoquer la grippe est important. Aussi, en dehors des périodes épidémiques, le diagnostic clinique est difficile. Seuls des tests de détection des virus pourront avec certitude poser un diagnostic d'infection grippale⁽³⁾.

PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES OBSERVÉS
AU COURS DE LA GRIPPE ET LEURS VALEURS DIAGNOSTIQUES
(DONNÉES DES GROG 1999-2001)

Signes	Fréquence du signe ou symptôme %	Valeur prédictive du signe ou symptôme**
Fièvre > 38 °C	94	2,72
Début brutal	82,5	1,16
Toux sèche	78,2	2,14
Fièvre > 3 °C	76,1	2,12
Fatigue	74,5	1,36
Rhinorrhée	73,2	1,7
Céphalées	72,3	1,28
Myalgie	70,5	1,34
Frissons	68,2	1,24
Pharyngite	63,3	1,16
Toux grasse	19,6	1,24
Signes digestifs	14,1	0,94
Bronchiolite	9	0,85
Oïte	3,8	0,76

5. Conséquences de la grippe

Généralement, la grippe guérit spontanément, dans un délai d'une à deux semaines. Repos, réhydratation et antipyrétiques suffisent à traiter la grippe. Dans certains cas, un traitement antiviral spécifique peut être prescrit dans les deux jours qui suivent l'apparition des premiers symptômes⁽¹⁾.

Une fatigue peut être ressentie pendant trois ou quatre semaines, une toux sèche peut persister durant deux semaines⁽¹⁾.

Chez certaines personnes plus fragiles, les nourrissons, les femmes enceintes, les personnes âgées (> 65 ans) et les personnes atteintes

de certaines maladies chroniques (pneumopathie, sida, diabète, cancer, maladies cardiovasculaires, hépatiques ou rénales, obésité...), la grippe peut entraîner des complications potentiellement mortelles^(1,2,6).

Dans les 7 jours suivant une grippe, il y a 6 fois plus de risque d'être victime d'une crise cardiaque pour les patients d'une étude Canadienne.^{***}

* Voir fiche lexique

** calcul de valeurs prédictives de type « odds ratio » : plus cette valeur est élevée, plus il est statistiquement vraisemblable qu'il s'agit d'une infection par le virus grippal. Cette étude a été réalisée rétrospectivement après recueil des données cliniques chez des patients présentant des signes d'infection respiratoire aiguë, et pour lesquels le diagnostic de grippe a été prouvé ou réfuté virologiquement⁽³⁾.

*** patients âgés en moyenne de 77 ans dont la majorité présentait des facteurs de comorbidité.

(1) Vaccination info service.fr – Grippe <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Grippe> – 19 06 2019

(2) Institut Pasteur - La grippe. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe> - 10/09/19

(3) Lina B. Grippe. La Revue du praticien 2004 ; 54 :89-96.

(4) BEH. Surveillance de la grippe en France, saison 2017-2018. BEH 2018;34 :664-74.

(5) Santé Publique. Grippe – Bulletin hebdomadaire. 2019, bilan préliminaire. Semaine 15 – 17/04/2019.

(6) Grippenet. La surveillance de la grippe en France. Disponible sur : <https://www.grippenet.fr/fr/la-grippe/la-surveillance-en-france/> [consulté le 24.09.19]

(7) Blot M et al. La grippe : mise au point pour les cliniciens. La revue de médecine interne 2019 ; 40 :158-65.

(8) Boehme AK et al. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. Annals of Clinical and Translational Neurology 2018; 5(4): 456-463

(9) Kwong JC et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. N Engl J Med 2018;378:345-53.



3

LE VACCIN CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE EN COMPLÉMENT DES MESURES BARRIÈRES

Prévenir le risque de contracter la grippe est une question de santé publique. La première façon de ralentir sa propagation passe par des comportements individuels ou collectifs de prévention. En complément des mesures barrières, la vaccination reste le moyen le plus efficace pour se protéger de la grippe^(1,2,3).

1. La vaccination anti-grippale vivement recommandée pour certaines personnes⁽¹⁾

La loi de santé publique de 2004 a fixé un objectif de 75% de couverture vaccinale des groupes à risque contre la grippe saisonnière.

À ce titre, l'Assurance maladie prend en charge à 100% le vaccin contre la grippe saisonnière des personnes pour lesquelles il est recommandé.

Les personnes âgées de 65 ans et plus, qui représentent 90% des décès attribuables à la grippe, constituent un groupe à risque pour lequel il existe des recommandations générales de vaccination.

Les autres populations pour lesquelles la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée sont :*

- les femmes enceintes, à tout stade de la grossesse;
- toute personne âgée de 6 mois ou plus, atteinte de certaines pathologies :
 - **maladies respiratoires** : asthme, bronchite chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), bronchiectasies, hyperréactivité bronchique, dysplasies broncho-pulmonaires, mucoviscidose, insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives;

Environ 10 000 décès chaque année dont

9000
chez les personnes de 65 ans et plus

La loi de santé publique de 2004 a fixé à

75%
le taux de couverture vaccinale à atteindre **

* Pour la liste détaillée des recommandations de vaccination contre la grippe saisonnière, se référer au calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019, disponible sur le site du ministère de la santé : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>.

** Dans le cadre des recommandations vaccinales.



Les femmes enceintes

présentent un **terrain fragile** et peuvent être **sujettes à des complications de la grippe**.

L'objectif de vaccination les concernant est double : les protéger mais aussi protéger l'enfant à naître dans les premiers mois de vie.

– **maladies cardiovasculaires** : cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque grave, valvulopathies graves, troubles du rythme graves, maladie des artères du cœur, antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC);

– **maladies neurologiques et neuromusculaires** :

formes graves des affections neurologiques et musculaires (myopathie, sclérose en plaques, séquelles d'accident vasculaire cérébral, démence de type Alzheimer ou autre, poliomyélite, myasthénie...), paraplégie ou tétraplégie avec atteinte du diaphragme;

– **maladies des reins et du foie** :

néphropathie (atteinte du rein) chronique grave, syndrome néphrotique;

– **troubles métaboliques** : diabète, obésité ;

– **troubles de l'immunité et maladies sanguines** : cancers et autres maladies du sang, transplantation d'organe et de moelle, déficits immunitaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes traitées par immunosuppresseurs, infection par le VIH, drépanocytose;

● l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant certains facteurs de risque de grippe grave : prématurité, cardiopathie congénitale, déficit immunitaire congénital, pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire, affection de longue durée (ALD);

● l'entourage des personnes immunodéprimées;

● les personnes en situation d'obésité (IMC égal ou supérieur à 40 kg/m²);

● les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ou dans un établissement médico-social d'hébergement, quel que soit leur âge.

La vaccination grippale est également recommandée aux professionnels que l'exercice de leurs fonctions amène à des contacts multiples susceptibles de les infecter et de propager le virus :

● les professionnels de santé (médecins, infirmiers, puéricultrices, aides-soignants...)

et toutes les personnes qui côtoient régulièrement et de façon prolongée des personnes à risque de grippe sévère;

● le personnel navigant des bateaux et des avions, les voyageurs, ainsi que les guides et les accompagnateurs de voyage.

Pour être efficace, la vaccination doit avoir été effectuée au moins deux semaines avant que le patient soit exposé au virus. En outre, le virus de la grippe évoluant d'une année sur l'autre, le vaccin doit être renouvelé chaque année.



La vaccination doit être renouvelée **chaque année**.

2. La vaccination possible pendant toute la campagne de vaccination (du 15 octobre au 31 janvier 2020), mais à privilégier avant l'épidémie

Bien que le vaccin grippal n'offre pas une protection à 100% contre le risque de contracter la maladie en complément des mesures d'hygiène, il reste le meilleur moyen de se prémunir contre la gravité potentielle de cette maladie. En effet, quand elle ne permet pas d'éviter la maladie, la vaccination en diminue les risques de complication et de décès.^(1,5)

Pour être efficace, le vaccin doit avoir été effectué au moins deux semaines avant que le patient soit exposé au virus. En outre, le virus de la grippe évoluant

d'une année sur l'autre, le vaccin doit être renouvelé chaque année. La vaccination peut se faire pendant toute la campagne de vaccination, y compris pendant le pic épidémique, mais il est préférable de se faire vacciner à l'automne, avant le début de l'épidémie, possiblement dès la disponibilité du nouveau vaccin, pour se protéger contre l'épidémie hivernale.⁽¹⁾

Depuis de nombreuses années, l'Assurance maladie adresse une invitation et un bon de prise en charge à toutes les personnes pour lesquelles la vaccination est recommandée⁽³⁾.



**2 à 6
millions**

de personnes touchées chaque
année en France

3. Données de couverture vaccinale

La couverture vaccinale est insuffisante. En effet, pour la saison 2018-2019, seulement 51% des personnes de 65 ans et plus et environ 30% des moins de 65 ans pour lesquels la vaccination est recommandée, ont été vaccinés ⁽⁶⁾.

Certaines idées reçues contribuent à la méfiance des Français vis-à-vis de la vaccination et expliquent ce faible niveau de couverture vaccinale, notamment la peur des effets secondaires.

Il est donc important de rappeler que les vaccins grippaux disponibles en France ne sont pas des vaccins vivants et qu'ils ne peuvent donc pas « donner » la grippe ⁽³⁾.

51 %
des 65 ans et +
étaient vaccinés.

4. La mise au point des vaccins

Chaque année le virus de la grippe évolue, faisant varier les épidémies d'une année sur l'autre, tant dans leur durée que dans leur virulence. Ainsi, depuis 1989, 43 souches vaccinales différentes ont été enregistrées dans l'hémisphère Nord ⁽⁸⁾, dont 29 changements de la souche A (H1N1 et H3N2) et 14 changements de la souche B, recommandés par l'OMS.

Pour être efficace, le vaccin doit s'adapter aux modifications génétiques du virus pour y inclure les souches les plus récentes. En effet, le degré de similitude entre les souches vaccinales et les virus en circulation

est un facteur à prendre en compte ⁽⁵⁾.

Aussi, chaque année l'OMS communique la composition du vaccin grippal (en février pour l'hémisphère Nord), qui intègre les quatre souches les plus récentes en circulation, en fonction des données récoltées par son réseau mondial de surveillance de la grippe ⁽⁸⁾.

Ce réseau, composé des centres collaborateurs OMS dans le monde entier, surveille les virus en circulation chez l'homme pour identifier les nouvelles souches ⁽⁵⁾.

43
souches vaccinales
différentes H1N1
et H3N2 ont été
enregistrées
depuis 1989.

5. Les vaccins disponibles pour la prochaine campagne de vaccination⁽⁸⁾



200 millions
de doses de vaccins
antigrippaux sur ses
5 sites
de production de Sanofi,
dont le site français localisé à Val de Reuil,
distribués dans plus de
120 pays

La production de vaccins anti-grippaux relève du défi car elle représente des quantités importantes à fabriquer dans des délais courts, tout en respectant un protocole technique strict.

En 2018, Sanofi a produit 200 millions de doses de vaccins antigrippaux, distribués dans plus de 120 pays, sur ses 5 sites production, dont le site français localisé à Val de Reuil.

La production de vaccin commence en février de l'année de la campagne de vaccination, avec la sélection des souches par l'OMS. Une véritable course contre la montre pour que les vaccins soient expédiés suffisamment en amont du début de la campagne de vaccination, après avoir passé de nombreux contrôles à chacune des étapes :

- production des semences pour chaque nouveau virus (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, B/Yamagata) ;
- production des antigènes purifiés de chacun des virus et formulation du vaccin ;
- remplissage en seringue unidose ou

flacon multidose ;

- conditionnement de plus de 10000 colis en vue de l'expédition ;
- expédition des vaccins (bateau, camion, avion) en respectant les délais et la chaîne du froid ;
- livraison des officines clientes.

Pour évaluer le nombre de doses nécessaires au marché français, le calcul se fait sur la base des précommandes des pharmacies, depuis le mois de décembre de l'année précédente.

Pour le vaccin antigrippal 2019-2020, deux changements de souches effectués par l'OMS ont été signalés, dont la souche A/H3N2 annoncée très tardivement. Aussi pour pouvoir produire les quantités dans les délais impartis, les industriels déploient des dispositifs de surveillance continue, en lien permanent avec les laboratoires de l'OMS GISRS (Global Influenza Surveillance and Response System) pour échanger sur leur production de candidats virus vaccinaux en cours et leurs hypothèses.



(1) Vaccination Info Service. Grippe saisonnière. Mis à jour le 19.06.2019. Disponible en ligne : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Grippe-saisonniere> [Consulté le 10.09.2019].

(2) Observatoire national Interministériel de la sécurité routière. Accidentalité routière 2018 – estimations au 28 janvier 2019.

(3) Ameli. La vaccination contre la grippe saisonnière. Mis à jour le 5 octobre 2018. Disponible en ligne : <https://www.ameli.fr/assure/sante/assurance-maladie/campagnes-vaccination/vaccination-grippe-saisonniere> [consulté le 20.09.19].

(4) Charlier C. Faut-il avoir peur de la grippe chez la femme enceinte ? *Medecine/sciences*. 2018 ;26 : 100-4.

(5) Institut Pasteur. Grippe. Disponible en ligne : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe> [consulté le 10.09.2019].

(6) Santé publique France. Données de couverture vaccinale grippe par groupe d'âge. Mis à jour le 20 mai 2019. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-de-couverture-vaccinale-grippe-par-groupe-d-age> [Consulté le 2.10.2019].

(7) Sanofi Pasteur. Journées Nationales d'Infectiologie. Grippe : la face cachée de l'iceberg. 2019.



4

SANOFI PASTEUR, LEADER MONDIAL DE PRODUCTION DES VACCINS CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE ⁽¹⁾

Sanofi Pasteur, acteur majeur et leader mondial de la production de vaccins contre la grippe, produit chaque année plus d'1 milliard de doses de vaccins, dont 200 millions de doses de vaccins contre la grippe ^(2,3).

1. Sanofi Pasteur, un rayonnement international depuis la France

Sanofi Pasteur est présent sur 4 sites en France :

- **Campus Sanofi Lyon** : siège mondial de Sanofi Pasteur et des opérations commerciales France ;
- **Marcy-l'Étoile** : l'un des plus grands sites de R&D et de production de vaccins au monde ;
- **Neuville-sur-Saône** : site de production dédié aux biotechnologies ;
- **Val-de-Reuil** : plus grand site mondial de production dédié aux biotechnologies et plateforme mondiale de distribution de vaccins ⁽⁴⁾.

Val-de-Reuil, centre mondial de production et de distribution de vaccins, est le plus grand site de production de vaccins contre la grippe au monde. Environ 90% de sa production est exportée. Pour répondre à la demande croissante, un nouveau bâtiment de 11 000 m² dédié à la production de vaccins contre la grippe est en construction. Il permettra à Sanofi Pasteur d'augmenter sa production de vaccins grippaux quadrivalents, VaxigripTetra® pour approvisionner les pays sur les six continents ⁽²⁾.



20 000
emplois
directs et indirects
en France

Sanofi Pasteur représente plus de 20000 emplois directs et indirects en France et une contribution de 2 milliards d'euros au PIB national ⁽⁴⁾.

des temps
de production de

6 à 36
mois

2. Challenge industriel au regard des délais de production

Les vaccins sont des produits biologiques complexes qui nécessitent des temps de production de 6 à 36 mois, un outil industriel sophistiqué et des contrôles importants et rigoureux à toutes les étapes de leur fabrication ⁽⁴⁾.

En outre, produire des vaccins impose de relever trois défis ⁽²⁾ :

- 1. LA COMPLEXITÉ ET LA LONGUEUR DU PROCESSUS DE FABRICATION :** une production biotechnologique avec 1 à 9 antigènes combinés en 6 à 36 mois de production ;
- 2. LES NOMBREUX TESTS QUALITÉ :** ils représentent 70 % du temps de production et sont répétés par différentes autorités ;
- 3. L'AUGMENTATION DE LA DEMANDE MONDIALE :** nombre restreint de producteurs mondiaux.

Concernant le vaccin contre la grippe, il représente un challenge d'autant plus exigeant que le virus *Influenza* change chaque année, imposant un délai de fabrication court de 6 mois. La production de vaccin commence en février de l'année de la campagne de vaccination, avec la sélection des souches par l'OMS. Une véritable course contre la montre pour que les vaccins soient expédiés dans le courant du mois d'août, après avoir passé de nombreux contrôles à chacune des étapes ⁽⁴⁾. Sanofi Pasteur, leader mondial de la production de vaccins contre la grippe, produit depuis la saison 2018-2019 son vaccin antigrippal VaxigripTetra®. La fabrication est réalisée sur le site de Val de Reuil, de la production d'antigènes à partir des souches fournies par l'OMS jusqu'à la distribution ⁽³⁾.

3. Cycle de production et outils industriels

La quantité à produire, devant être dimensionnée pour répondre à la demande, constitue un premier challenge.

En France, le nombre de doses produites pour le marché français est calculé en fonction des précommandes des officines, à compter du mois de décembre de l'année précédente ⁽⁴⁾. Selon les officines, les précommandes enregistrées de décembre 2018 à février 2019 sont en augmentation de 10 à 15% par rapport à l'année précédente.

Aussi, pour la saison 2019-2020, Sanofi a prévu un volume de livraison supérieur à celui des précommandes. Afin de sécuriser au mieux une quantité de doses permettant de répondre aux objectifs de santé publique d'augmentation des couvertures vaccinales ⁽³⁾.

Le challenge technique concerne également la fabrication du vaccin, processus long et fastidieux.

En effet, selon le type de vaccin, un délai de 6 à 36 mois ponctué de séquences de contrôle d'une durée cumulée pouvant représenter jusqu'à 70% du temps de production : mise en culture des germes, récolte, purification, inactivation si nécessaire, vaccin combiné/assemblage des valences, formulation, répartition, inspection visuelle lyophilisation si nécessaire, mirage, conditionnement, libération des lots, distribution ⁽²⁾.

un délai de 6 à 36 mois
ponctué de
100 à 1000
contrôles qualité



4. La complexité réglementaire de la production des vaccins

La production de vaccins est très encadrée par des normes qualité internationales nombreuses et exigeantes, qui évoluent mais aussi par des réglementations spécifiques à chacun des pays utilisateurs, qui évoluent également. Les vaccins, doivent donc s'adapter non seulement à l'évolution des virus, mais également aux nouvelles normes réglementaires. Chaque variation réglementaire ou de norme entraîne une modification de l'autorisation de mise sur le marché, à enregistrer dans chacun des pays où le vaccin est utilisé.



5. Sanofi relève le challenge de la vaccinologie

Sanofi Pasteur développe une large gamme de vaccins qui permettent de lutter contre plus de 15 maladies dans la monde dont notamment (4) :

- **8 maladies virales** : dengue, hépatite A, hépatite B, grippe, encéphalite japonaise, poliomyélite, rage, fièvre jaune ;
- **7 maladies bactériennes** : choléra, diphtérie, infections à haemophilus influenzae de type b, méningite à méningocoque, coqueluche, tétanos, fièvre typhoïde.

Pour la campagne à venir de vaccination contre la grippe, Sanofi Pasteur a dû travailler avec des délais plus courts avec une contrainte supplémentaire sur le temps car deux souches, dont A/H3N2, ont été annoncés tardivement (5).

Une réactivité rendue possible, car Sanofi Pasteur déploie des dispositifs de surveillance qui permettent une prédictibilité fine des nouveaux virus (5) :

- **surveillance continue** des nouveaux variants isolés et publiés, de leurs séquences et positions dans l'arbre phylogénétique;
- **contacts permanents** avec les laboratoires de l'OMS GISRS (Global Influenza Surveillance and Response System) pour échanger sur leur production de candidats virus vaccinaux en cours et leurs hypothèses ;
- **production de sémences virales** par anticipation toute l'année, dont nombreuses d'entre elles ne seront finalement jamais recommandées par l'OMS.

Sanofi Pasteur a fait de la R&D sa priorité, y consacrant un budget de plus de 150 millions d'euros par an et 700 collaborateurs en France qui travaillent sur les vaccins de demain. Actuellement, 11 nouveaux vaccins sont en développement et en phase d'enregistrement, ciblant la grippe et les maladies infectieuses respiratoires (bronchiolites, pneumonies...) (4) par an. Toujours précurseur et pour préparer demain, Sanofi Pasteur noue des partenariats scientifiques et académiques, diversifie ses plateformes de production et adapte son outil industriel, avec pour objectif de développer et de produire des vaccins plus efficaces (5).

Sanofi Pasteur a fait de la R&D sa priorité, y consacrant un budget de plus de 150 millions d'euros par an et 700 collaborateurs en France qui travaillent sur les vaccins de demain.



150
millions d'euros

C'est le budget annuel consacré à la R&D par Sanofi (3)

700
collaborateurs

en France travaillent sur les vaccins de demain (3)

(1) Données internes. Form 20-F 2018. Sanofi

(2) Données internes. Notre credo. Sanofi Pasteur

(3) Données internes. Symposium JINI. Sanofi Pasteur

(4) Données internes. Sanofi en France l'activité vaccins. Sanofi Pasteur

(5) Sanofi Pasteur. Journées Nationales d'Infectiologie. Grippe : la face cachée de l'iceberg. 2019.



A

Adjuvant

Produit que l'on ajoute à un autre pour en améliorer ou changer certaines propriétés.

A.D.N.

Abréviation pour Acide DésoxyriboNucléique. L'ADN est porteur de l'information génétique et assure le contrôle de l'activité des cellules.

Anticorps

Protéine du sérum sanguin sécrétée par les lymphocytes B (globules blancs intervenant dans l'immunité) en réaction à l'introduction d'une substance étrangère (antigène) dans l'organisme en vue de sa destruction.

Antigène

Substance qui, introduite dans un organisme, est capable d'y provoquer la stimulation des cellules immunocompétentes responsables de la production d'anticorps ou d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire.

Asepsie

Absence de germes microbiens susceptibles de causer une infection.

C

Cytotoxique

Se dit d'une substance capable de détruire d'autres cellules.

E

Épidémique

Qui se répand à la façon d'une épidémie ; contagieux.

G

Germe

Synonyme de microbe ; organisme microscopique ou ultramicroscopique causant les maladies.

Génome

Ensemble du matériel génétique, c'est-à-dire des molécules d'A.D.N., d'une cellule.

Glycoprotéine

Substance formée d'une protéine liée à un glucide.

I

Immunité

Ensemble des mécanismes de défense d'un organisme contre les éléments étrangers à celui-ci, en particulier les agents infectieux (virus, bactéries ou parasites).

Immunoglobuline

Globuline naturelle présente surtout dans le plasma, faisant généralement partie des gammaglobulines, ayant des fonctions d'anticorps et utilisable à titre curatif ou préventif.

L

Lymphocyte

Cellule du système immunitaire, responsable des réactions de défense de l'organisme contre les substances qu'il considère comme étrangères. (On distingue les lymphocytes B, capables de se transformer en plasmocytes, et les lymphocytes T, support de l'immunité cellulaire).

M

Maladie bénigne

Quantifie une maladie qui évolue de façon simple et sans conséquence grave vers la guérison.

P

Pandémique

Qui a le caractère d'une pandémie, c'est-à-dire une épidémie étendue toute la population d'un continent, voire au monde entier.

Pathogène

Qualifie ce qui provoque une maladie, en particulier un germe capable de déterminer une infection.

Phagocyte

Cellule capable d'ingérer et de détruire des particules de taille variable, y compris d'autres cellules.

T

Toxine

Substance toxique élaborée par un micro-organisme et responsable de la capacité de celui-ci à provoquer une maladie.

V

Vaccin

Substance d'origine microbienne (microbes vivants atténués ou tués) qui, administrée à un individu, lui confère l'immunité à l'égard de l'infection déterminée par les microbes mêmes dont elle provient et parfois à l'égard d'autres infections.

19
termes
importants

**CONTACTS PRESSE
SANOFI PASTEUR**

Christèle Chave
christele.chave@sanofi.com
06 77 58 66 81

Marion Breyer
marion.breyer@sanofi.com
06 49 93 44 12



SANOFI PASTEUR