

FLUO

Journées I-REIVAC 2026 **27 mars 2026**

Pr Paul Loubet

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nîmes
Inserm U1047



ESSAI FLUO



- **PHRC-N 2019** (Pr Odile Launay, Pr Sébastien Czernichow, Pr Paul Loubet)
- **SANOFI** : Vaccins + tests immunologiques

French Obesity Research Centre of Excellence (FORCE)

Innovative Clinical Research Network In Vaccinology (I-REIVAC)



CONTEXTE : GRIPPE & OBÉSITÉ

- **18% de la population adulte française est en obésité** (soit 10 millions de personnes) (2024)

Classe I (modérée) IMC 30,0 – 34,9
Classe II (obésité sévère) IMC 35,0 – 39,9
Classe III (obésité massive) IMC \geq 40

- Obésité facteur de risque de complications (*Vaillant Eurosurveillance 2009, Kumar JAMA 2009, Morgan Plos One 2010*)

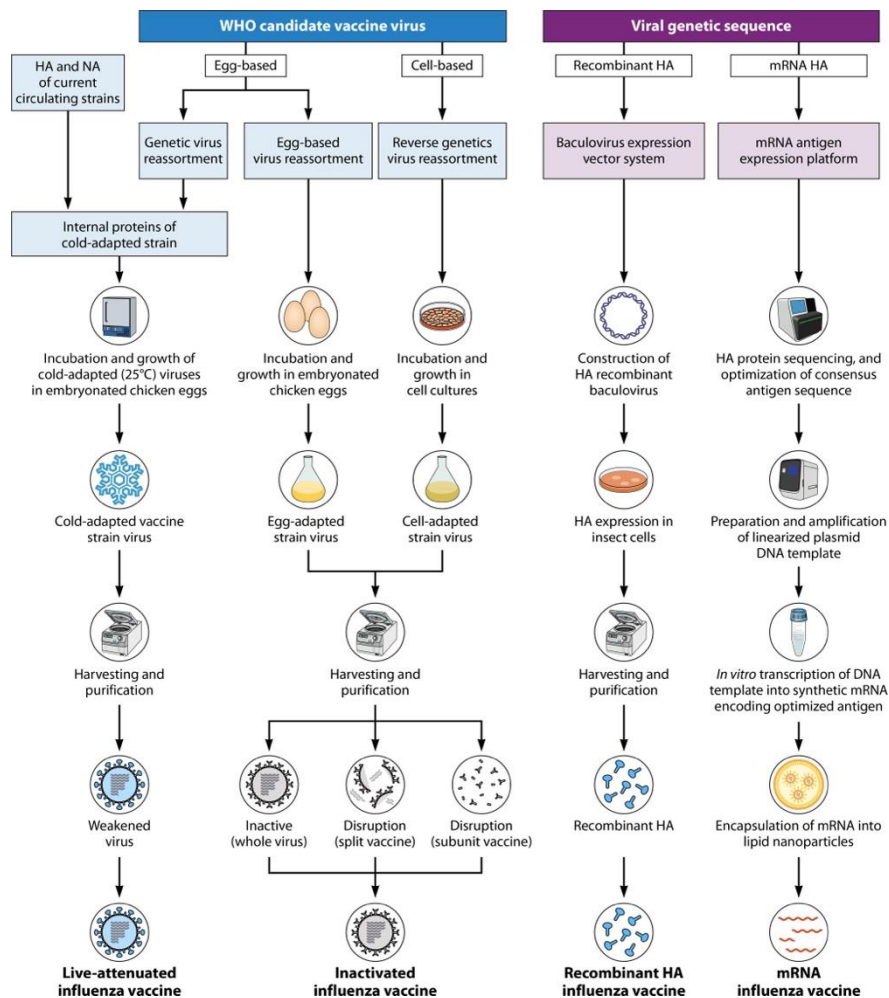
Risque décès : x3 Obésité ; x8 Obésité classe 3

- Recommandation vaccination antigrippale saisonnière annuelle pour personnes avec IMC >40 kg/m²

CONTEXTE : VACCIN GRIPPE & OBÉSITÉ

- La réponse vaccinale chez la personne vivant avec une obésité est altérée par rapport aux personnes non obèses. Données sur plusieurs vaccins, confirmée plus récemment avec les vaccins contre la COVID-19 (*Cohorte COV-POPART, Gaborit et al Metabolism 2023*)
 - Inflammation chronique?
 - Altération de la signalisation des adipokines (comme la résistance à la leptine) ?
 - dysrégulation métabolique, susceptibles d'altérer à la fois les réponses des lymphocytes B et T.
- Vaccin grippe : Données discordantes quant à l'efficacité des vaccins à doses standard (*Clarke Vaccines 2024, Sheridan Int J Obes 2012*)

CONTEXTE : NOUVEAUX VACCINS GRIPPE



- Nouveaux vaccins antigrippaux développés pour améliorer efficacité
 - Adjuvant
 - Augmentation dose antigène
 - protéine recombinante
 - mRNA
- Supemtek[®] / Flublok[®] (Sanofi) :
 1. Recombinant
 2. Augmentation dose antigène (x3) : 45 ug HA par souche (vs 15 ug HA vaccin « standard »)

Meilleure efficacité (+30%) vs vaccin standard (USA > 50 ans)

(Dunkle et al. NEJM 2017)

L'IMMUNOGÉNICITÉ DU VACCIN ANTIGRIPPAL RECOMBINANT À FORTE DOSE
EST-ELLE SUPÉRIEURE À CELLE DU VACCIN ANTIGRIPPAL INACTIVÉ À BASE
D'ŒUFS À DOSE STANDARD CHEZ LES ADULTES VIVANT AVEC UNE OBÉSITÉ
SÉVÈRE ?

DESIGN ETUDE

- Essai randomisé ouvert multicentrique
- Adultes (≥ 18 ans) vivant avec une obésité sévère ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) n'ayant pas reçu de vaccination antigrippale dans les 6 derniers mois
- Randomisation 1:1
 - Vaxigriptetra® (vaccin inactivé quadrivalent « standard ») (SD)
 - Supemtek® quadrivalent (vaccin inactivé quadrivalent fortement dosé recombinant) (RIV)
- Stratification sur
 - centre
 - âge ($<$ ou ≥ 50 ans)
 - IMC ($[35-40[$ ou $\geq 40 \text{ kg/m}^2$)

DESIGN ETUDE

- Novembre 2022 à Mars 2023
- 15 centres (Hôpital Européen Georges Pompidou (APHP), Hôpital Cochin (APHP), Hôpital Louis Mourier (APHP), Nantes, Montpellier, Nîmes, La Rochelle, Lyon, Rouen, Boulogne-sur-Mer, Clermont-Ferrand, Dijon, Tours, Poitiers, Annecy).

OBJECTIFS ET CJ

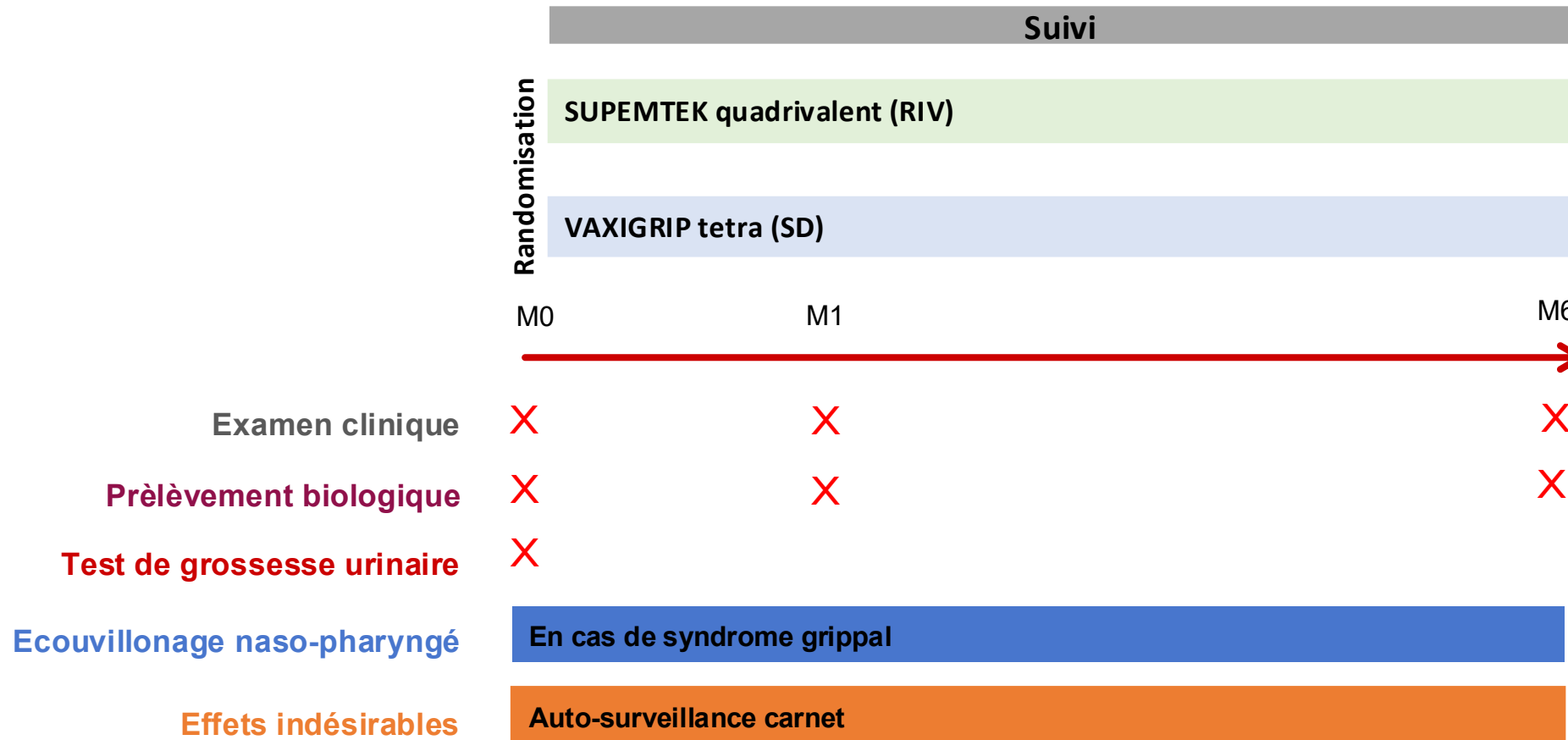
■ Principal :

- Comparer **immunogénicité** à M1 post administration du vaccin standard versus vaccin fortement dosé recombinant
 - CJP : Ratio (RIV/SD) des Moyennes géométriques des titres (GMTs) d'anticorps anti-hemagglutinine (HAI) pour chacune des 4 souches virales (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, B/Yamagata)

■ Secondaires :

- Comparer **immunogénicité** sur autres critères :
 - ✓ Ratio GMTs à M6, Taux de séroconversion, Facteur de séroconversion, Taux de séroprotection à M1 et M6
- Comparer **immunogénicité** en fonction de l'âge (< ou ≥ 50 ans) et de l'IMC ([35-40] ou ≥ 40 kg/m²).
- Comparer **tolérance**
 - ✓ Effet indésirables attendus dans les 7 jours et non attendus dans les 6 mois
- Comparer **efficacité clinique**
 - ✓ Syndrome grippal et grippe prouvée durant durée de suivi de l'étude

PLAN EXPÉRIMENTAL



Centralisation des analyses (Sanofi Pasteur's Global Clinical Immunology Platform in Swiftwater, PA, USA)

	Vaccination arm		
	SD (N=102)	RIV (N=104)	Total (N=206)
<i>Sex</i>			
Women	58 (56.9%)	66 (63.5%)	124 (60.2%)
<i>Age at inclusion (years)</i>			
Med [IQR]	50.0 [34.2;56.0]	50,0 [37.8;57.2]	50,0 [37.0;57.0]
< 50	50 (49.0%)	51 (49.0%)	101 (49.0%)
≥ 50	52 (51.0%)	53 (51.0%)	105 (51.0%)
<i>Body Mass Index at inclusion (BMI) (kg/m²)</i>			
Med [IQR]	41.5 [38.3;46.7]	40,7 [38.1;44.2]	41,0 [38.1;45.7]
[35-40[(class 2 obesity)	40 (39.2%)	43 (41.3%)	83 (40.3%)
≥ 40 (class 3 obesity)	62 (60.8%)	61 (58.7%)	123 (59.7%)
Active Smoking	15 (14.7%)	12 (11.8%)	27 (13.2%)
<i>At least one chronic condition</i>			
Yes	34 (33.3%)	32 (30.8%)	66 (32.0%)
<i>If yes *:</i>			
Type 2 diabetes	21 (20.6%)	14 (13.5%)	35 (17.0%)
MASLD ¹	14 (13.7%)	12 (11.5%)	26 (12.6%)
Hypertension	12 (11.8%)	12 (11.5%)	24 (11.7%)
Chronic heart failure	4 (3.9%)	0 (0.0%)	4 (1.9%)
COPD ²	2 (2.0%)	1 (1.0%)	3 (1.5%)
Severe kidney disease ³	2 (2.0%)	3 (2.9%)	5 (2.4%)

RESULTATS

206 PATIENTS RANDOMISÉS

(SD GROUP N = 102;

RIV GROUP N = 104)

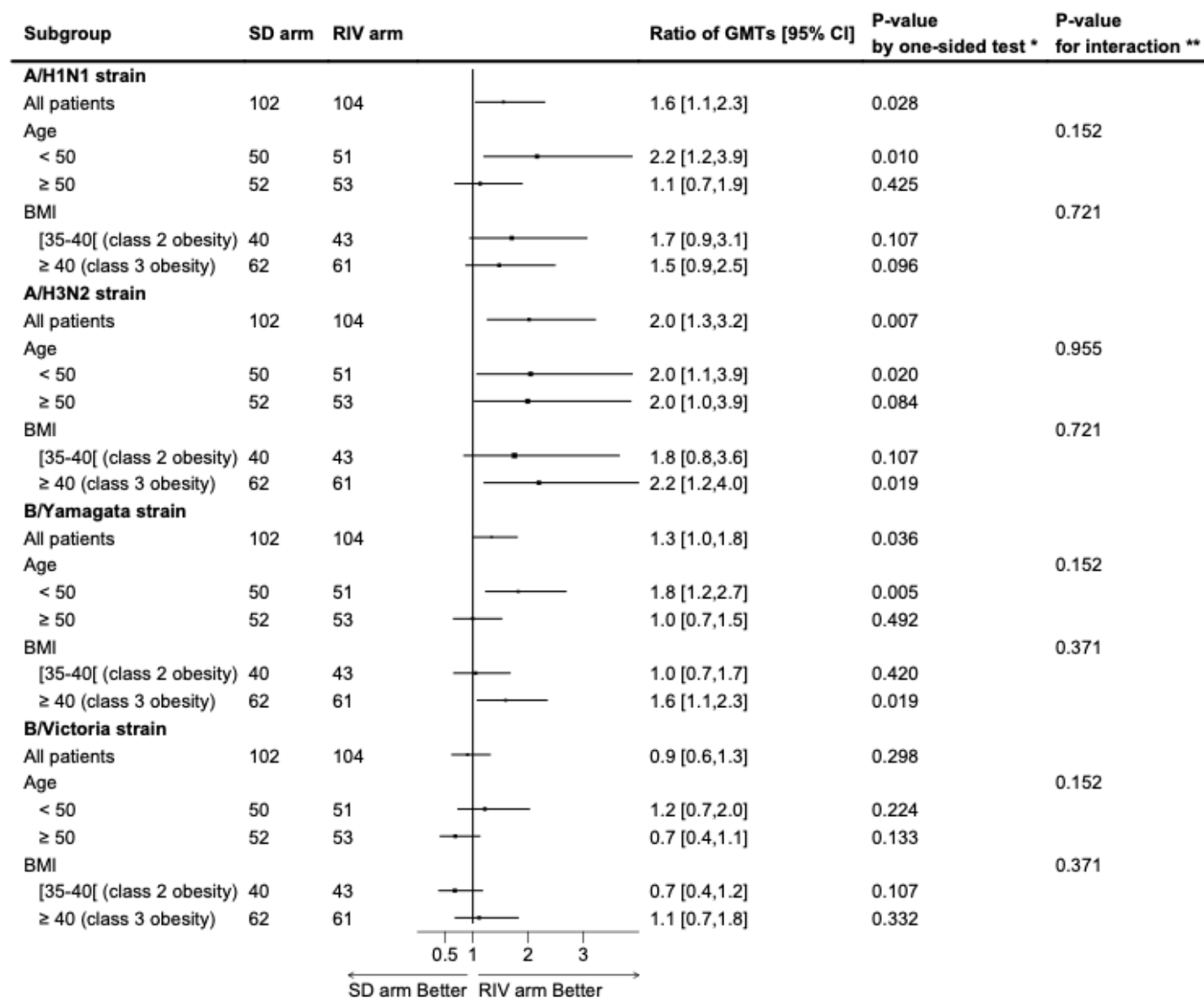
RESULTATS

- Critère de Jugement principal = différence d'immunogénicité à 1 mois

Strain	GMTs SD arm	GMTs RIV arm	Ratio of GMTs [95% CI]	P-value*
A/H1N1	603.7	938.3	1.6 [1.1,2.3]	0.028
A/H3N2	234.7	473.7	2.0 [1.3,3.2]	0.007
B/Yamagata	1,039.7	1,392.1	1.3 [1.0,1.8]	0.036
B/Victoria	422.6	382.4	0.9 [0.6,1.3]	0.298

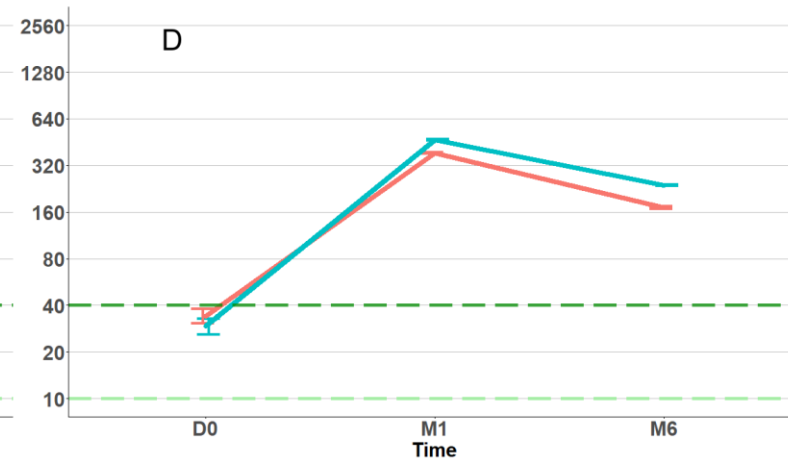
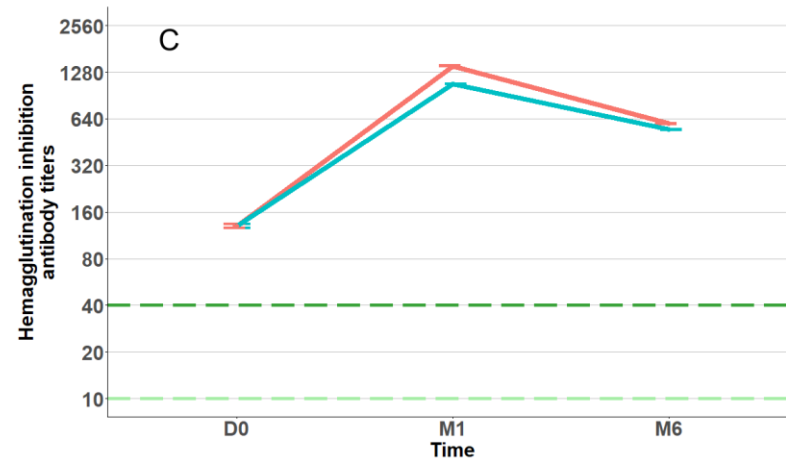
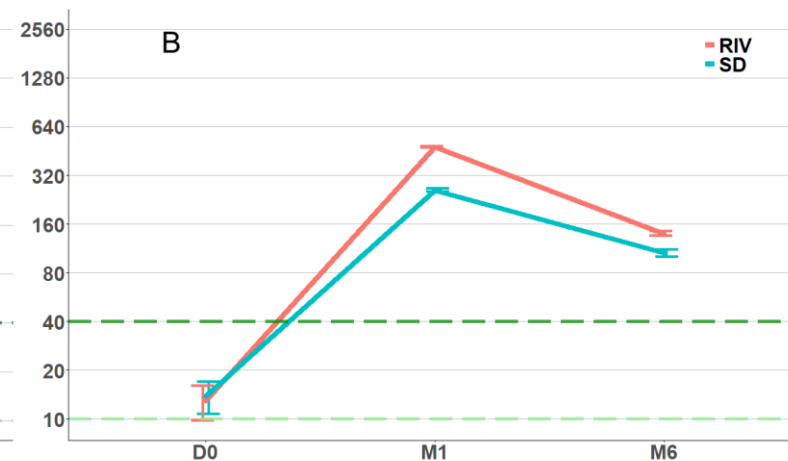
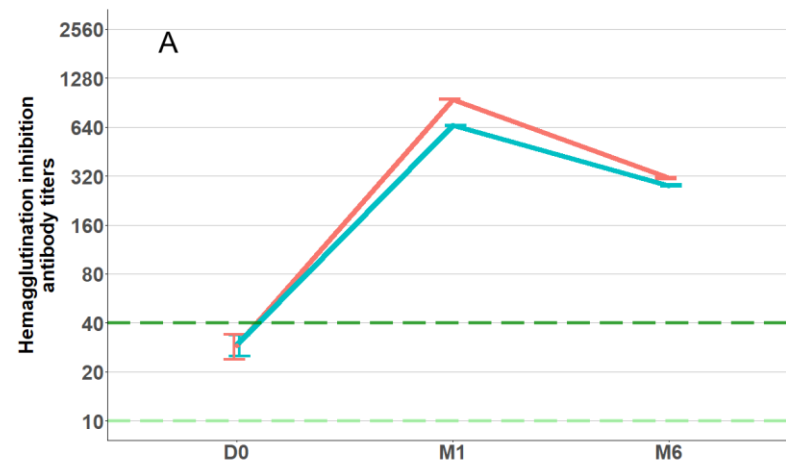
RESULTATS

- CJP :Analyse en sous-groupe



RESULTATS

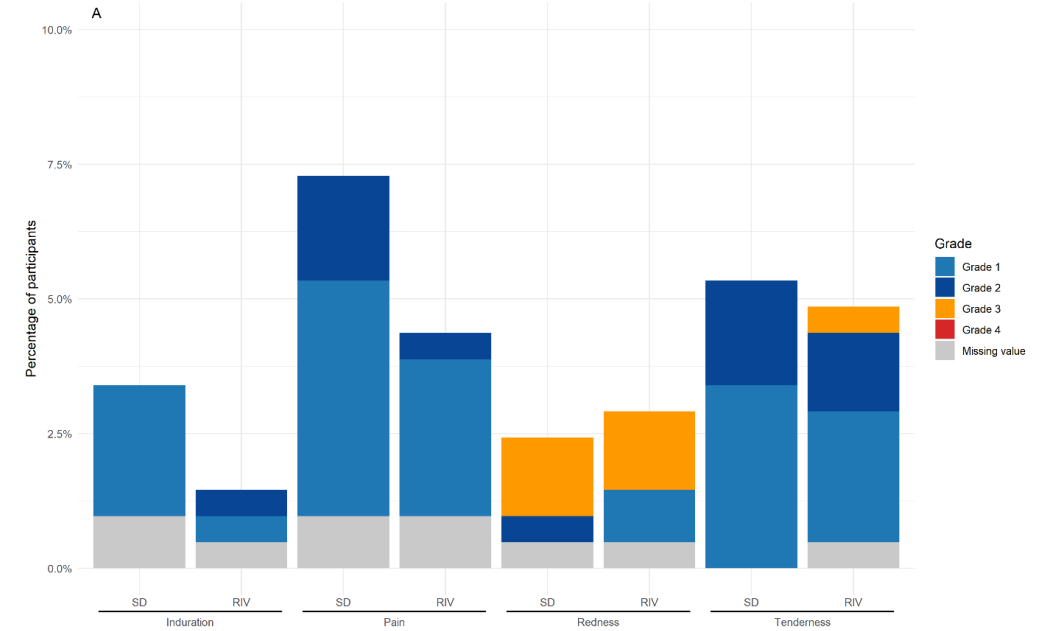
- CJS : Immunogenicité à M6
- A/H1N1 (A), A/H3N2 (B), B/Yamagata (C), and B/Victoria (D)



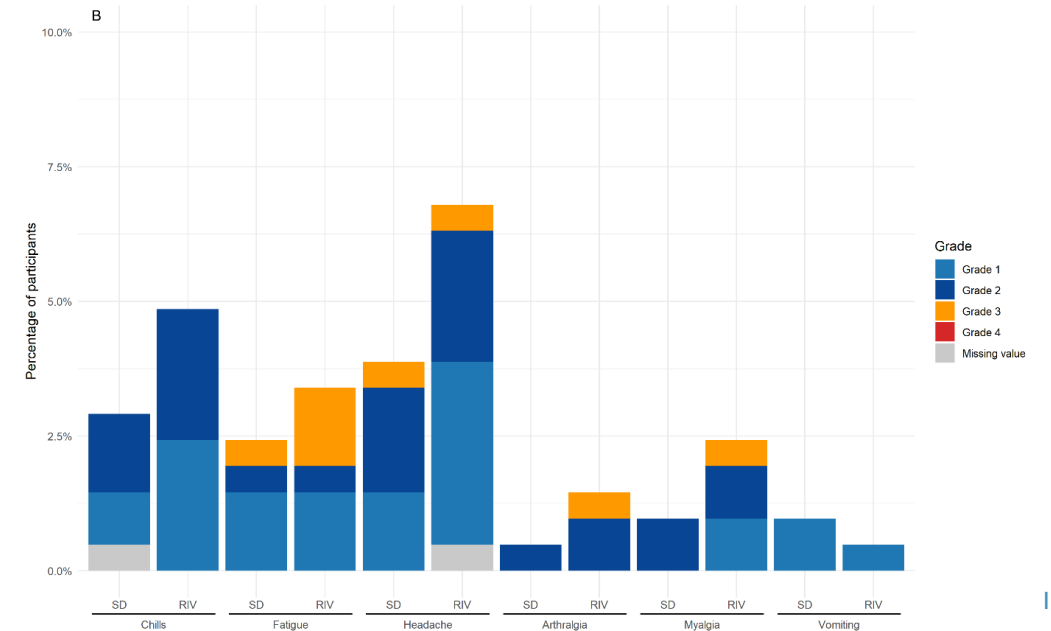
RESULTATS

CJS : Tolérance

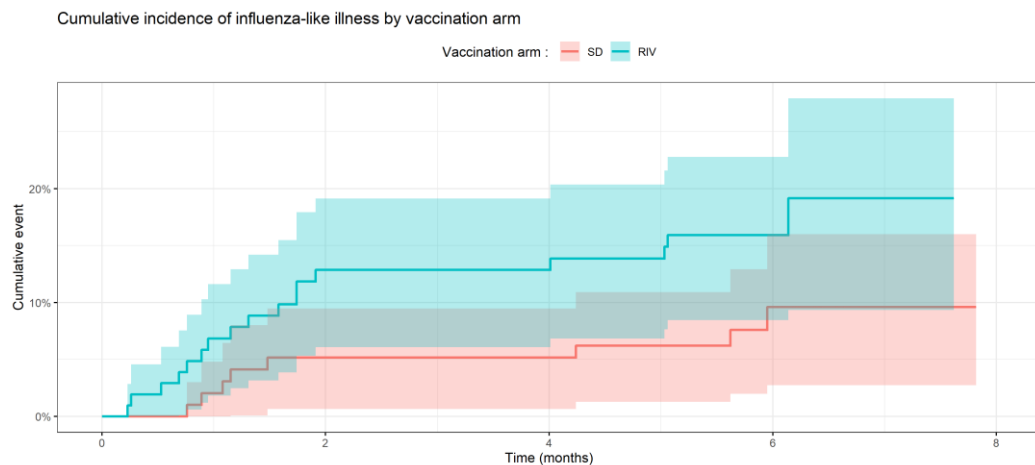
Réactogénicité Locale



Réactogénicité Générale



RESULTATS



CJS : Syndromes grippaux et Grippes prouvées

- Pas de différence en termes de syndromes grippaux entre les groupes

Number at risk					
SD	102	91	91	30	0
RIV	104	87	86	35	0

Cumulative number of events					
SD	0	5	5	8	8
RIV	0	13	13	16	17

CONCLUSIONS

- 1^{er} essai évaluant l'immunogénicité du vaccin recombinant à forte dose dans une population jeune à risque
- Meilleure immunogénicité à MI du vaccin recombinant fortement dosé sur 3 des 4 souches
- Résultats cohérents avec la littérature chez des sujets jeunes non comorbides, sauf pour la supériorité à 6 mois, non significative dans cette étude (baisse plus rapide de la réponse ?)
- Essai non dimensionné pour évaluer une traduction clinique à ces résultats immunologiques
- Résultats pourraient suggérer une utilisation de ce vaccin (ou plus généralement des vaccins améliorés) chez les adultes vivant avec une obésité



Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Recombinant vs Standard Influenza Vaccine in Adults With Severe Obesity: A Randomized Clinical Trial

Paul Loubet, PhD^{1,2}; Sébastien Czernichow, PhD³; Caroline Giboin, MSc⁴; Ariane Sultan, PhD⁵; Thomas Guimard, MD⁶; Emmanuel Disse, PhD⁷; Marie-Pierre Tavolacci, PhD^{2,8}; Ines Ben Ghezala, MD^{2,9}; Séverine Ledoux, MD¹⁰; Cécile Janssen, MD^{2,11}; Helena Mosbah, MD¹²; Maeva Lefebvre, MD^{2,13}; Arnaud De Luca, MD¹⁴; Liem Binh Luong Nguyen, PhD^{2,15}; Véronique Taillard, MD¹⁶; Julien Couster, MD¹⁷; Christian Duale, PhD^{2,18}; Claire Carette, PhD³; Claire Rives-Lange, PhD³; Sofia Zemouri, MSc⁴; Corinne Desaint, PhD^{2,15}; Florence Tubach, PhD¹⁹; Odile Launay, PhD^{2,15*}



REMERCIEMENTS