

Les vaccins de demain

réponse aux émergences, nouvelles technologies et personnalisation



Odile Launay
Fédération d'infectiologie
Hôpital Cochin



Concepts émergents pour des maladies émergentes
Collège de France, Paris, 25 janvier 2017



Liens d'intérêt

- **Investigateur pour des essais vaccinaux et participation à des groupes de travail:** sanofi pasteur MSD, GlaxoSmithKline bio, Pfizer, Janssen
- **Invitations à des congrès ou des journées scientifiques:** GSK bio, sanofi pasteur MSD, Abbott, Pfizer, MSD, Gilead
- **Autres :**
 - coordinatrice du CIC Cochin Pasteur et du réseau national d'investigation clinique en vaccinologie (I-REIVAC)
 - **vice-présidente du Comité Technique des Vaccinations (Haut Conseil de la Santé Publique) jusqu'en avril 2016**

Plan

- Introduction - Historique/Technologies vaccinales
- Les acquis de la vaccination
- Les vaccins de demain: infections émergentes, infections liées aux soins, vieillissement

Histoire naturelle des maladies infectieuses

= Chaîne épidémiologique (épidémiologie descriptive) de l'agent pathogène au sujet réceptif

⇒ Transmission directe ou indirecte

Prophylaxie :

- lutte contre le réservoir
- lutte contre la transmission
- protection du sujet réceptif

Protection du sujet réceptif

1. Vaccins = antigènes

⇒ Réponse immunitaire spécifique

Immunisation **active, différée et durable**

2. Immunoglobulines = anticorps

⇒ Immunisation **passive, immédiate et transitoire**

Définition du vaccin

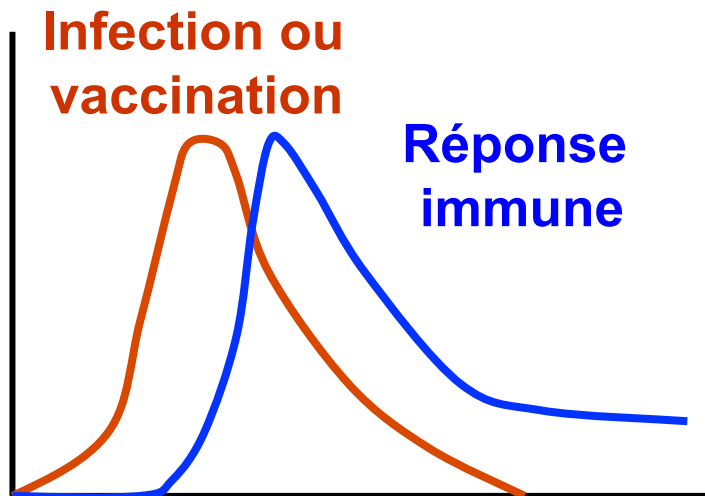
Un vaccin est une **préparation antigénique** qui a pour but d'induire chez la personne ou l'animal qu'on vaccine, une **réponse immunitaire**

- **spécifique** d'un agent pathogène
- **capable de le protéger contre l'infection naturelle ou d'en atténuer les conséquences**

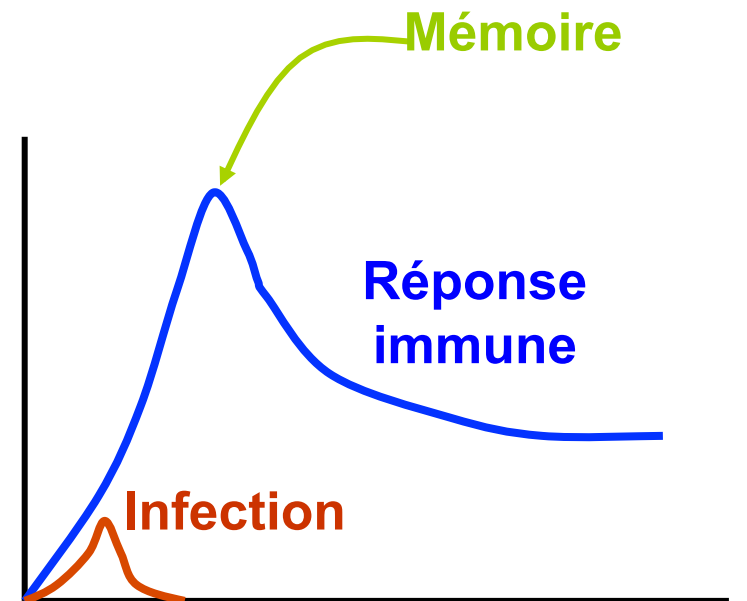
Avantage de la réponse spécifique

Réponse primaire versus réponse secondaire

Vaccination ou infection



Infection ou seconde exposition



Protection

Effet Booster

Les adjuvants

Vient du latin « **Adjuvare** » : **aider, assister.**

- Les adjuvants sont des substances utilisées pour renforcer les réponses immunitaires pertinentes et ainsi l'efficacité clinique des vaccins¹
- Un adjuvant vaccinal est le composant qui potentialise les réponses immunitaires à un antigène et/ou les module vers les réponses immunitaires désirées²

1. OMS. Technical Report No. 927, 2005. Disponible à : www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%201Nonclinical.P31-63.pdf (dernier accès août 2012); 2. EMA. Guideline on adjuvants in vaccines for human use. 2005. Disponible à : www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003809.pdf (dernier accès août 2012)

Qu'est ce qu'un adjuvant?

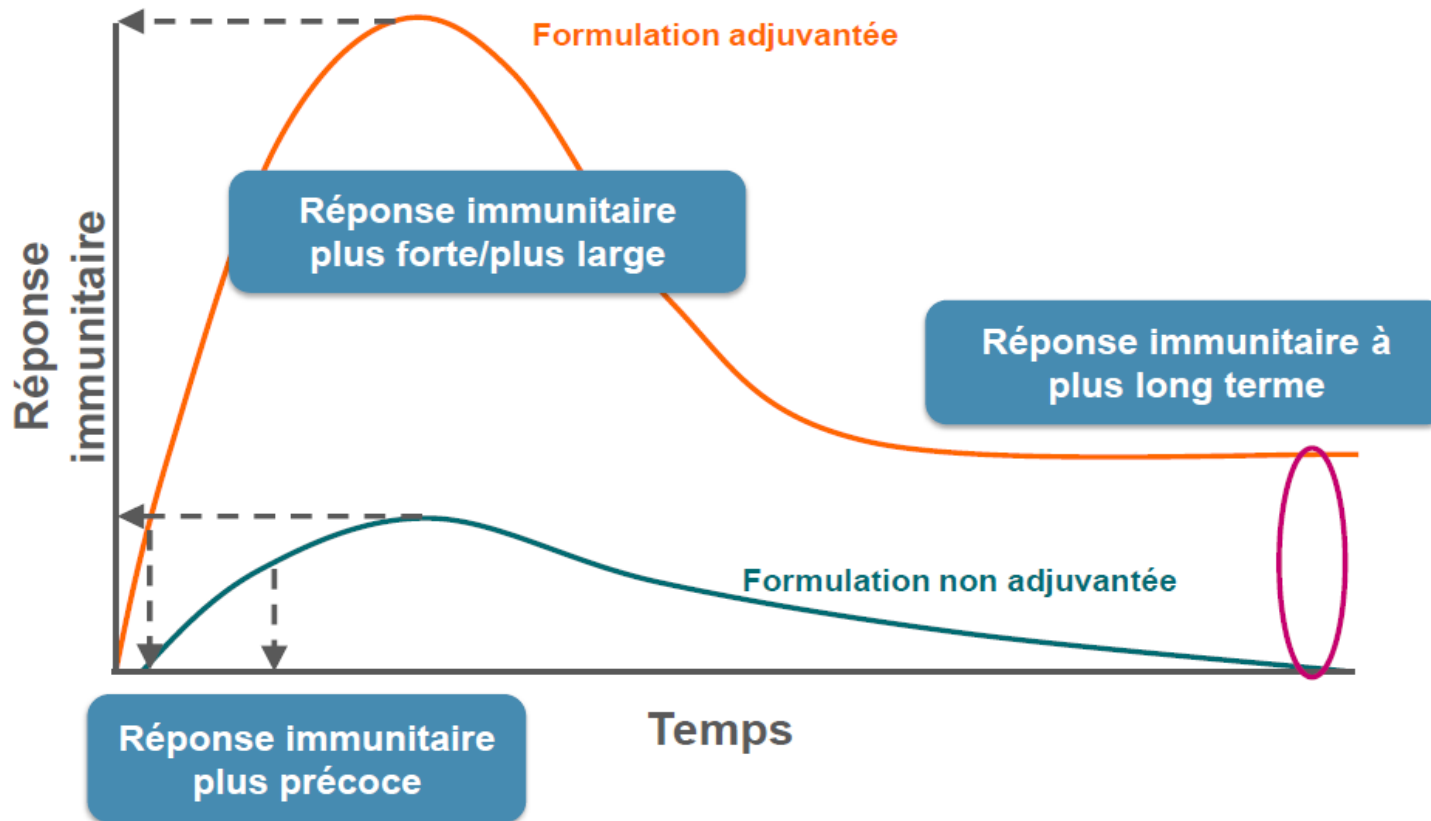
- Un adjuvant est défini comme toute **substance capable d'accélérer, d'améliorer ou de prolonger la réponse immune dirigée contre un antigène, administré simultanément.**^{1,2}
- En immunologie, un adjuvant tel que le centre international du cancer le définit, est un agent capable de stimuler le système immunitaire et d'augmenter la réponse d'un vaccin, sans avoir aucun effet spécifique en soi.^{1,2}
- L'amélioration des réponses immunitaires par des adjuvants est généralement constatée par une augmentation des taux d'anticorps chez les animaux vaccinés.³

1. Israeli E et al. Adjuvants and autoimmunity *Lupus* 2009; 18; 1217-1225

2. VERMOUT S., DENIS M., LOSSON B., MIGNON B. Choix d'un adjuvant lors d'essais de vaccination *Ann. Méd. Vét.*, 2003, 147, 393-401

3 HESS J. Exploiting the Immune System: Toward New Vaccines against intracellular bacteria. *Adv Immunol* 2000;75:1-88.

Adjuvant: effet sur la réponse vaccinale



Adaptation de Pulendran & Ahmed. *Cell* 2006;124:849–863.

Vaccins - Historique

- 1789 : découverte du vaccin contre la variole
- **Edward JENNER**
 - observation :
la vaccine protège contre la variole
 - démonstration expérimentale :
l'administration de pulpe vaccinale
à des enfants les protège contre
une inoculation ultérieure de virus



Fin du 19^{ème} siècle



Louis PASTEUR

établit scientifiquement

le principe général de la vaccination

Pasteur : principe général de la vaccination

- 1 dose de culture vieillie de *P. multocida* ne tue pas les poules
- l'administration ultérieure d'une dose de culture fraîche, mortelle chez des poules témoins, ne tue pas les poules ayant reçu préalablement la préparation

Application de ce principe à la rage
= 1^{ère} vaccination anti-rabique humaine
administrée avec succès à l'enfant
Joseph MEISTER le **6 juillet 1885**



Gaston RAMON

Mise au point des **anatoxines**

- diphtériques (**1923**)
- tétaniques (**1926**)

par transformation des toxines sous l'effet du formol et de la chaleur

(travaux développés simultanément au Royaume Uni par A. GLENNY et B. HOPKINS)

Atténuation par culture en série

- Calmette et Guérin : le **BCG (1927)**
- Theiler : la souche 17D du virus de la **fièvre jaune** par passages sur cerveau de souris puis sur œuf embryonné de poule (**1936**)

Atténuation par passage sur cultures cellulaires

En **1948** : maîtrise des cultures cellulaires *in vitro*

Possibilité de cultiver les virus en dehors d'un hôte vivant

→ technique mise à profit pour la première fois par J. SALK pour préparer un vaccin (vaccin trivalent contre la poliomyélite : **1954**)

De nombreux autres vaccins seront ensuite préparés sur cultures cellulaires : rougeole, oreillons, rubéole, varicelle

Vaccins polysidiques

- **1970 : E.C. Gotschlich**

Capsule des bactéries constituées de sucres (polyosides) Meningo A et C – Pneumo - *S. typhi* - *H. influenzae b*

- immunogènes à partir de 15 mois (anticorps protecteurs);
- pas de mémoire immunitaire

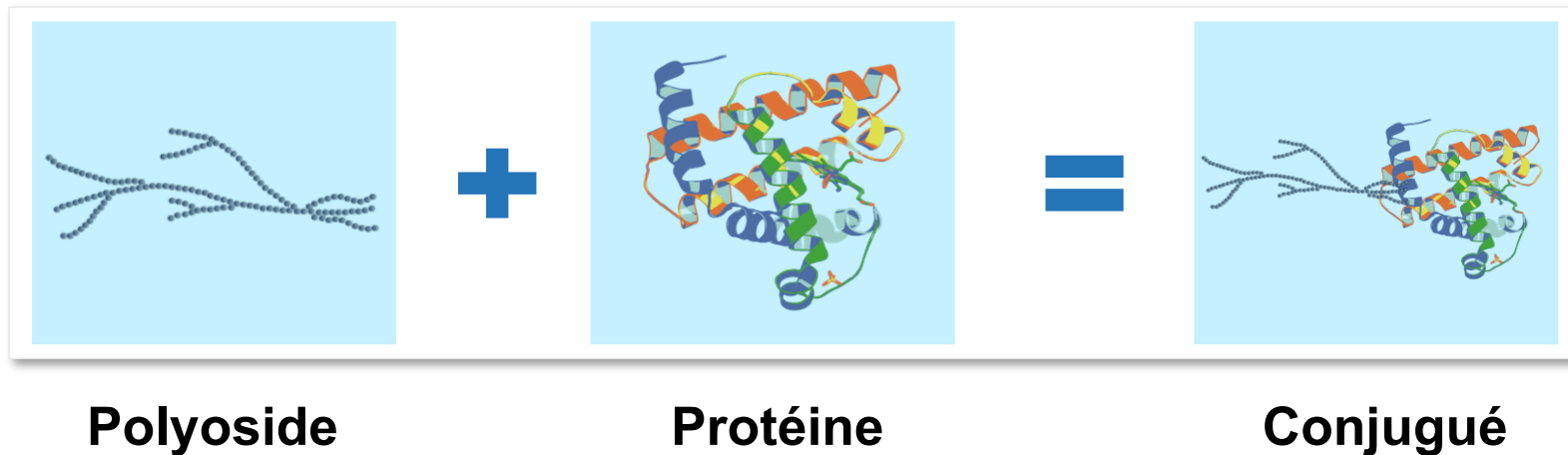
- **1980 : R. Schneerson et J. Robins**

Conjugaison des polyosides capsulaires à une protéine « porteuse »

- immunogènes dès les premières semaines de vie;
- effet rappel

Principe d'un vaccin polysidique conjugué

- Le polyside est lié chimiquement ("conjugué") à une protéine transporteuse (anatoxine diphtérique, tétanique, toxine diphtérique modifiée CRM)



- La conjugaison d'un polyside à une protéine de transport transforme la réponse immunitaire en une réponse dépendante des cellules T, ce qui permet de générer :
 - des anticorps de plus haute affinité,
 - une mémoire immunologique
 - et un effet rappel

Protéines recombinantes

- Protéine recombinante : insertion du plasmide contenant le gène codant pour la protéine dans un système d'expression cellulaire (levure, bactérie, baculovirus, eucaryote) permettant l'expression « *in vitro* » de la protéine
- Stratégie de choix lorsque la protéine porte les épitopes protecteurs
- Applications:
 - *HBV* : AgHBs (1986)
 - *HPV* : protéine L1 (vaccin quadrivalent 2006, bivalent 2009)
 - paludisme : vaccin RTS,S (protéine de surface de sporozoïte de *P. falciparum* fusionnée avec AgBHs)

Vaccinologie inverse

- **Pas de possibilité de vaccin polysidique** (mimétisme avec des polysides du soi)
- Les vaccins à base de protéines PorA et/ou Por B ont une immunogénicité limitée à la souche dont elles proviennent (Cuba, Norway, New-Zealand)
- Développement d' une nouvelle méthodologie, la '**vaccinologie inverse**' (*reverse vaccinology*, Rino Rappuoli):
 - identifier, dans la **séquence du génome** de la bactérie pathogène, les gènes qui pourraient coder pour des protéines de membrane;
 - les cloner individuellement dans des systèmes d' expression génétique;
 - tester chez la souris l' immunogénicité de leur produit purifié :
 - identifier ainsi les gènes qui codent pour des protéines capables d' induire des anticorps bactéricides;
 - sélectionner parmi eux les gènes conservés chez toutes les souches de *Neisseria meningitidis* de type B
- **Application: vaccin méningo B (2013)**

Vaccin Bexsero

4 antigènes

- Protéine de fusion recombinante fHbp (protéine de liaison du facteur H) de *Neisseria meningitidis* groupe B (sous famille A) (1, 2, 3) : 50 microgrammes ;
- Protéine de fusion recombinante NHBA (antigène de liaison à l'héparine) de *Neisseria meningitidis* groupe B (1, 2, 3) : 50 microgrammes ;
- Protéine recombinante NadA (adhésine A) de *Neisseria meningitidis* groupe B (1, 2, 3) : 50 microgrammes ;
- Vésicules de membrane externe (OMV) de *Neisseria meningitidis* groupe B, souche NZ98/254 mesurée en tant que proportion de l'ensemble des protéines contenant l'antigène PorA P1.4 (2) : 25 microgrammes.

(1) produite dans les cellules d'*E.coli*, par la technique de l'ADN recombinant.

(2) adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al³⁺).

(3) NHBA (antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria*), NadA (adhésine A de *Neisseria*), fHbp (protéine de liaison du facteur H).

History of vaccination

Stanley Plotkin¹

Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104

Table 1. Outline of the development of human vaccines

Live attenuated	Killed whole organisms	Purified proteins or polysaccharides	Genetically engineered
18th Century			
Smallpox (1798)			
19th Century			
Rabies (1885)	Typhoid (1896) Cholera (1896) Plague (1897)		
Early 20th Century, first half			
Tuberculosis (bacille Calmette–Guérin) (1927) Yellow fever (1935)	Pertussis (1926) Influenza (1936) <i>Rickettsia</i> (1938)	Diphtheria toxoid (1923) Tetanus toxoid (1926)	
20th Century, second half			
Polio (oral) (1963)	Polio (injected) (1955)	Anthrax secreted proteins (1970)	Hepatitis B surface antigen recombinant (1986)
Measles (1963) Mumps (1967)	Rabies (cell culture) (1980) Japanese encephalitis (mouse brain) (1992)	Meningococcus polysaccharide (1974) Pneumococcus polysaccharide (1977)	Lyme OspA (1998) Cholera (recombinant toxin B) (1993)
Rubella (1969)	Tick-borne encephalitis (1981)	<i>Haemophilus influenzae</i> type B polysaccharide (1985)	
Adenovirus (1980) Typhoid (<i>Salmonella</i> TY21a) (1989) Varicella (1995)	Hepatitis A (1996) Cholera (WC-rBS) (1991) Meningococcal conjugate (group C) (1999)	<i>H. influenzae</i> type b conjugate (1987) Typhoid (Vi) polysaccharide (1994) Acellular pertussis (1996)	
Rotavirus reassortants (1999) Cholera (attenuated) (1994) Cold-adapted influenza (1999)		Hepatitis B (plasma derived) (1981)	
21st Century			
Rotavirus (attenuated and new reassortants) (2006) Zoster (2006)	Japanese encephalitis (2009) (Vero cell) Cholera (WC only) (2009)	Pneumococcal conjugates* (heptavalent) (2000) Meningococcal conjugates* (quadrivalent) (2005) Pneumococcal conjugates* (13-valent) (2010)	Human papillomavirus recombinant (quadrivalent) (2006) Human papillomavirus recombinant (bivalent) (2009) Meningococcal group B proteins (2013)

Vaccination et prévention des maladies infectieuses

La vaccination : le plus grand succès coût/efficacité de Santé Publique du 20ème siècle

- variole: **éradication** en 1977 (certification OMS en 1980),
- rougeole, polio, tétanos néonatal: **élimination** dans certaines régions,
- diphtérie, tétanos: réduction très importante de la morbidité et de la mortalité.

Des millions de vie sauvées

- dans le Pays développées et les Pays en voie de développement
- **2 à 3 millions de décès évités par an** liés à la diphtérie, au tétanos, à la coqueluche et à la rougeole

Des couvertures vaccinales encore insuffisantes

- seulement 83% des nourrissons dans le monde ont reçu 3 doses de vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux (données 2011)
- 400 décès/jour de rougeole (OMS 2014)

Vaccination et prévention des maladies infectieuses: les acquis (1)

Cas déclarés aux Etats Unis

Maladies	Nombre max de cas	Années	Nombre de cas déclarés en 1991
Tétanos	1 560	1923	46
Diphtérie	206 939	1921	2
Coqueluche	265 269	1934	2 575
Rougeole	894 134	1941	9 488
Rubéole	57 686	1969	1 372
Congénitale			
Paralysies Polio	21269	1952	0 (1)

(1) 5 à 10 polios paralytiques post-vaccinales

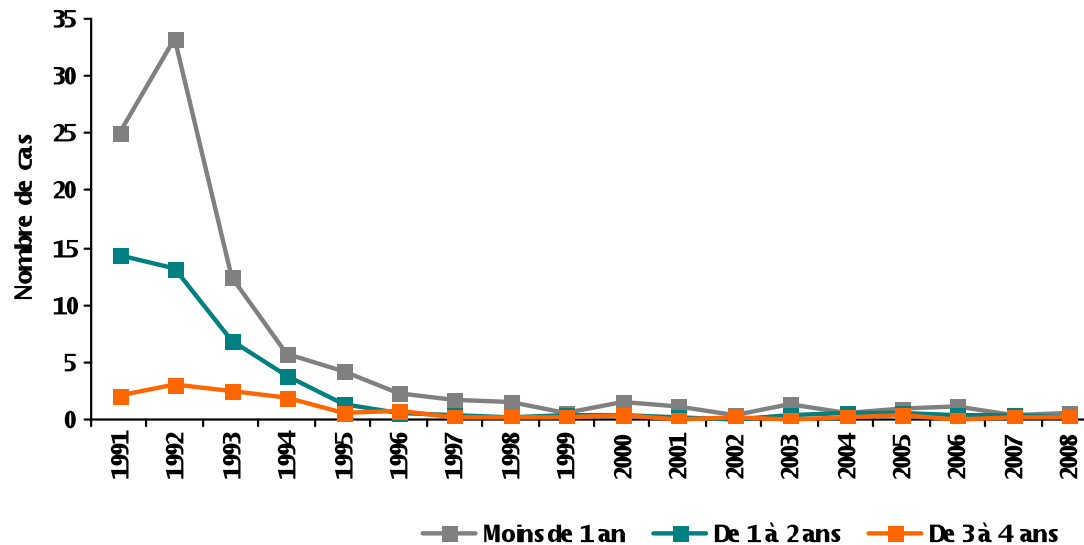
Vaccination et prévention des maladies infectieuses : les acquis (2)

En France, les vaccinations ont contribué à diviser par 30 ou plus la mortalité due à certaines maladies infectieuses depuis 1950

Mortalité par million de personnes					
Source : INSERM					
	Diphtérie	Tétanos	Poliomyélite	Tuberculose	Coqueluche
En 1950	50-100	20-50	5-10	300-1000	20-50
Après 1990	0	0,25-0,5	0	13	0,1

Infections à *Haemophilus influenzae* de type b

Méningites à *Haemophilus influenzae* type b : incidence chez les enfants de moins de 5 ans, 1991-2008



Source: réseau Epiba

Méningites enfants < 5 ans : réduction de 96%

Entre 1999 et 2007 : 60 cas d'Il chez les enfants ciblés par la vaccination :

23 à jour de leur vaccination

21 avaient reçu 3 doses mais pas le rappel

14 (2/3) âgés de 12 à 18 mois

Vaccination

les enjeux en 2017

- En 2017, les infections représentent > **25% des causes de décès soit la seconde cause de décès dans le Monde après les maladies CV**
- De nombreuses maladies infectieuses ne disposent pas de vaccins
- Certains vaccins sont insuffisamment efficaces: **grippe, BCG** ou confèrent une protection de courte durée: **coqueluche**
- Problématique de la « vaccine hesitancy »:
Définition OMS (Strategic Advisory Group of Experts (SAGE): « *delay in acceptance or refusal of vaccines despite availability of vaccinations services* ». (Salmon DA et al. Vaccine 2015)

Maladies infectieuses ne disposant pas de vaccin efficace en 2017

Chlamydia

CMV

Charbon

Chikungunya

Clostridium difficile

Dengue

EBV

Ebola

Grippe

Helicobacter pylori

Hépatite C

Herpès

HIV

Lyme

Malaria

Shigella

SRAS

Staph aureus

Strepto B

Tuberculose

VRS

West Nile Virus

Zika

.....

Vaccins de demain

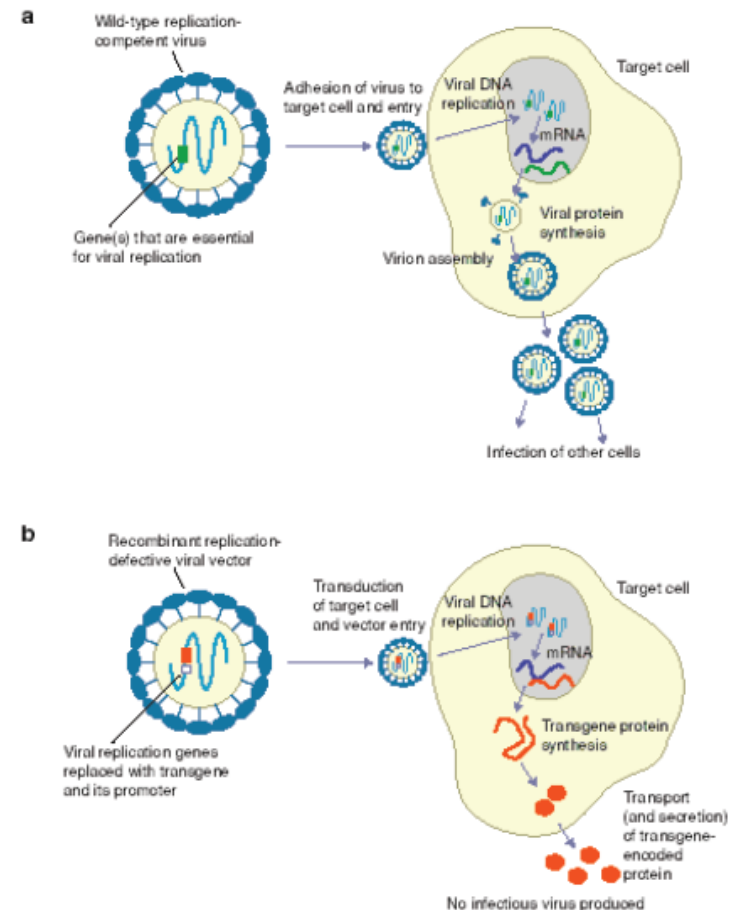
Nouvelles technologies vaccinales

1. Souches vaccinales chimères +++

- Vecteur souche vaccinale fièvre jaune: Dengue-Fièvre jaune (AMM Brésil, Mexique), West Nile-Fièvre jaune,
- Vecteur souche vaccinale rougeole : HIV-rougeole, dengue-rougeole, West Nile-rougeole, Chikungunya-rougeole, Zika- rougeole....

2. Vecteurs viraux

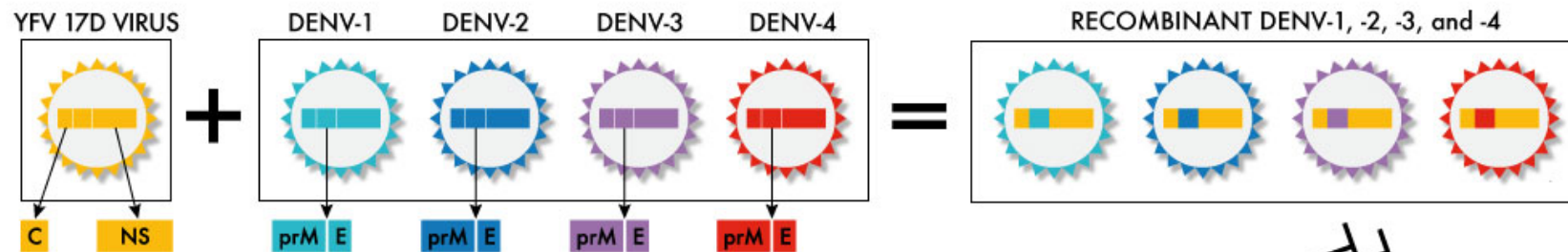
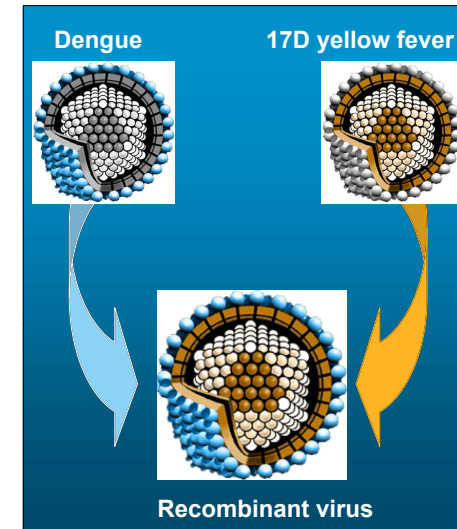
- adénovirus
- poxvirus:
 - vaccine: MVA, NYVAC
 - canarypox: ALVAC
- VSV: virus de la stomatite vésiculeuse (fièvre aphteuse), famille des *Rhabdoviridae*



Construction of a typical replication-defective recombinant virus
Expert Reviews in Molecular Medicine © 1999 Cambridge University Press

Vaccin contre la dengue

- Dengvaxia
- Vaccin chimérique: vaccin recombinant vivant atténué des 4 sérotypes du virus de la dengue
- Génome constitué des gènes codant pour les protéines de structure prM/E de chaque serotype de la dengue combiné avec les gènes codants pour les protéines de capsid et des protéines non structurales de la souche vaccinale fièvre jaune 17D

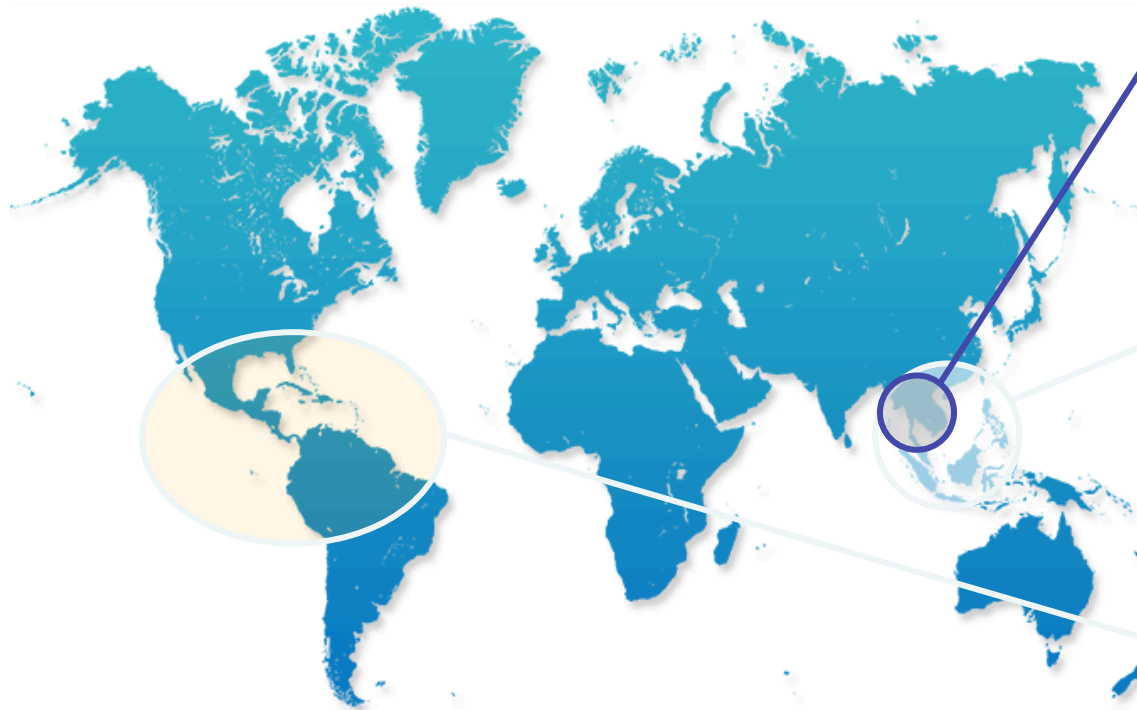


*Vaccine referred to in the literature as Chimeric Yellow Fever 17D-Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV).
 C=capsid; DENV=dengue virus; E=envelope; NS=nonstructural; prM=precursor membrane; YFV 17D=yellow fever vaccine 17D.

1. Guirakhoo, 2001, J Virol.
2. Guirakhoo, 2000, J Virol.
3. Guy, 2011, Vaccine.

Deux essais de phase III d'efficacité >35,000 participants dans les pays d'endémie pour la dengue

- 2009: Phase IIb “proof-of-concept” d'efficacité : résultats publiés en 2012¹
- 2011: 2 essais de phase III à large échelle dans les régions d'Asie et d'Amérique latine; résultats publiés en 2014.^{2,3}



Phase IIb Efficacy Asia-Pacific (CYD23/57*) Proof-of-concept study^{1,4}

- **Country:** Thailand
- **Age group:** 4–11 years
- **Sample size:** 4002
- **Long-term follow-up:** 5 years postdose 3

Phase III Efficacy Asia-Pacific (CYD14)³

- **Countries:** Thailand, Indonesia, Malaysia, Vietnam, Philippines
- **Age group:** 2–14 years
- **Sample size:** 10,275
- **Long-term follow-up:** 5 years postdose 3

Phase III Efficacy Latin America (CYD15)²

- **Countries:** Colombia, Mexico, Honduras, Puerto Rico, Brazil
- **Age group:** 9–16 years
- **Sample size:** 20,869
- **Long-term follow-up:** 5 years postdose 3

*CYD57 is the long-term follow-up of CYD23.

1. Sabchareon, 2012, Lancet.
2. Villar, 2015, N Engl J Med.
3. Capeding, 2014, Lancet.
4. sanofi pasteur, 2015, data on file.

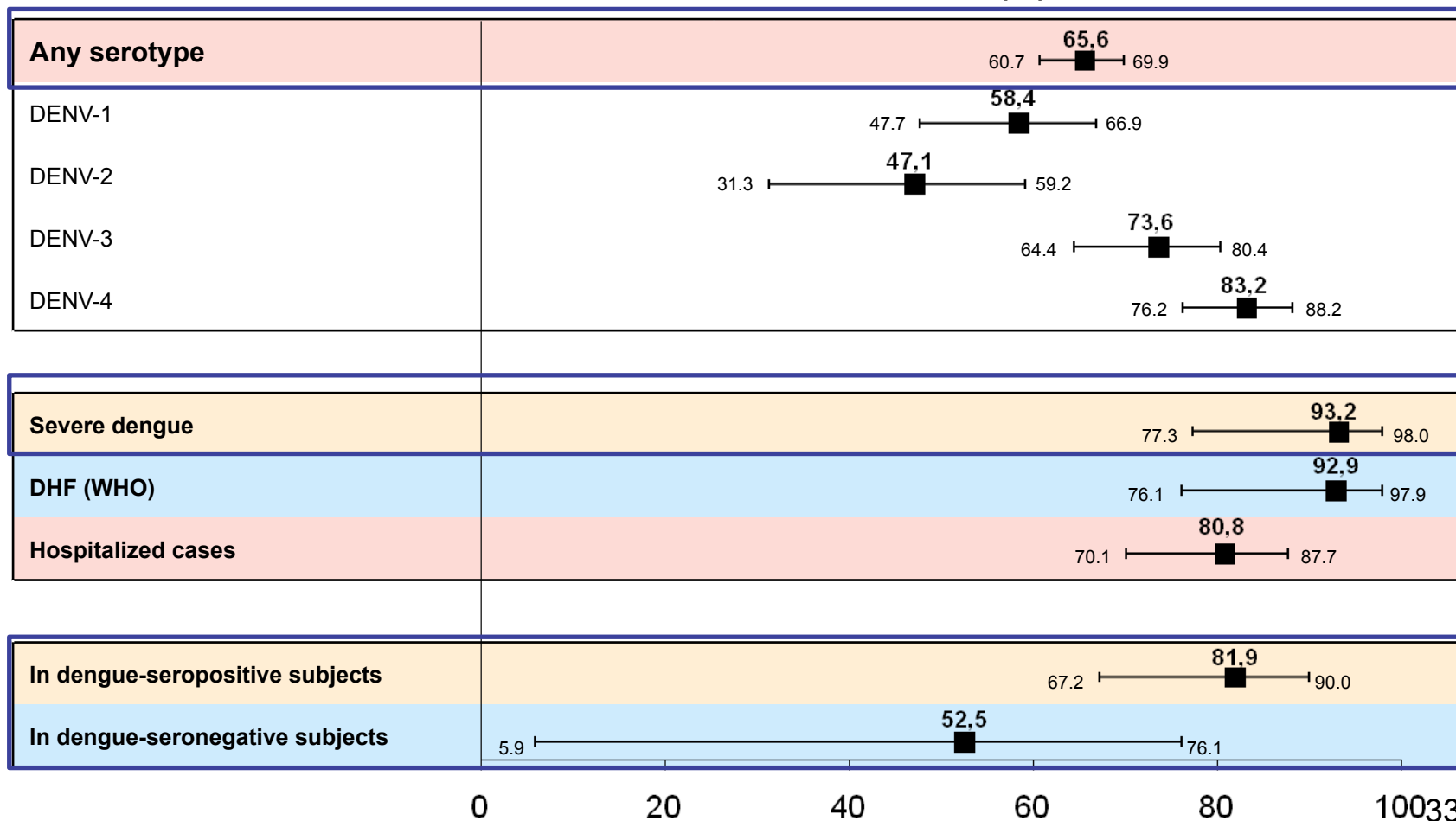
Résumé des données d'efficacité poolées (sujets > 9 ans)

Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease

S.R. Hadinegoro, J.L. Arredondo-García, M.R. Capeding, C. Deseda, T. Chotpitayasunondh, R. Dietze, H.I. Hj Muhammad Ismail, H. Reynales, K. Limkittikul, D.M. Rivera-Medina, H.N. Tran, A. Bouckennooghe, D. Chansinghakul, M. Cortés, K. Fanouillere, R. Forrat, C. Frago, S. Gailhardou, N. Jackson, F. Noriega, E. Plennevaux, T.A. Wartel, B. Zambrano, and M. Saville, for the CYD-TDV Dengue Vaccine Working Group*

Pooled results (CYD14+CYD15; ITT)

VE (%) and 95% CI



DENV=dengue virus; DHF=dengue hemorrhagic fever; ITT=intent to treat; VE=vaccine efficacy; WHO=World Health Organization.

SANOFI PASTEUR DENGUE VACCINE APPROVED IN MEXICO, BRAZIL, EL SALVADOR, COSTA RICA, PARAGUAY, INDONESIA AND THE PHILIPPINES FROM 9 THROUGH 45 YEARS IN DENGUE-ENDEMIC AREAS



9 through
45 years

Prevention of dengue disease caused by dengue virus **serotypes 1, 2, 3, and 4** in individuals **9 through 45 years of age** living in endemic areas.



3-dose
schedule

The vaccination schedule consists of 3 injections of 0.5 mL to be administered at 6-month intervals.

Once the freeze-dried vaccine has been completely reconstituted using the solvent provided it is administered via the subcutaneous route.

The recommended injection site is the deltoid region.

- Vaccin recombinant vivant atténué
- Constitué des gènes codant pour les protéines structurales du virus Chikungunya combiné à la souche vaccinale rougeole
- 42 volontaires:
 - 36 recevant le vaccin à l'étude (2e injection à J28 ou J90), 3 dosages
 - 6 recevant le Priorix (ROR)
- Bonne tolérance
- Immunogénicité
 - 1 dose de vaccin seroconversion dans 44%, 92% et 90% des cas (faible, moyenne et forte dose)
 - 2 doses de vaccin: 100% des volontaires ont séroconverti

Immunogenicity, safety, and tolerability of a recombinant measles-virus-based chikungunya vaccine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, first-in-man trial



Katrin Ramsauer*, Michad Schwameis*, Christa Firbas, Matthias Müllner, Robert J Putnak, Stephen J Thomas, Philippe Desprès, Erich Tauber, Bernd Jilma, Frederic Tangy

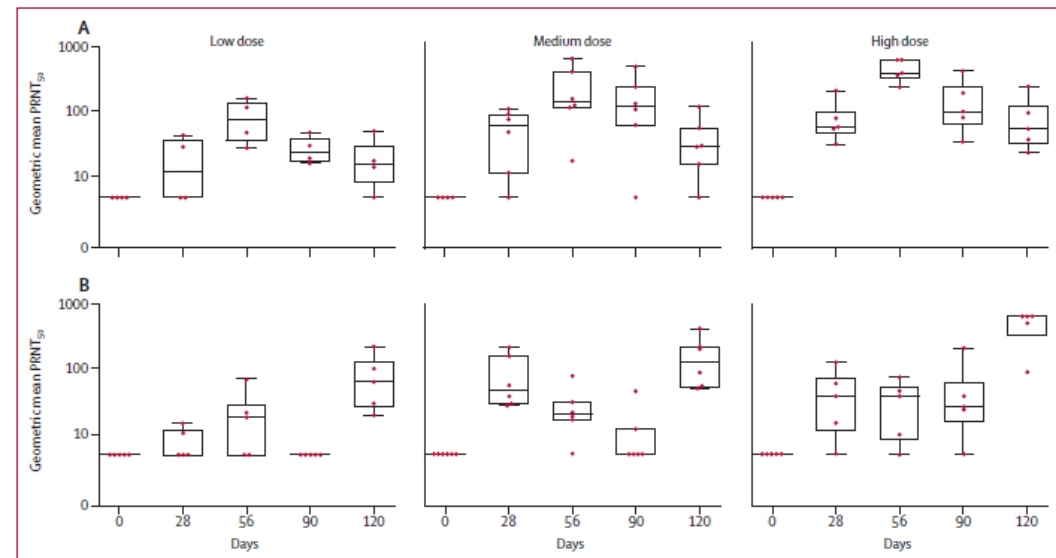


Figure 3: Dose-dependent increases in geometric mean titers (95%CI) from days 0 to 120 in the per-protocol population. The second immunisation was given on day 28 (A) or after day 90 (B). PRNT₅₀ = 50% plaque reduction neutralisation test.

EDITORIAL



One Step Closer to an Ebola Virus Vaccine

Daniel G. Bausch, M.D., M.P.H.&T.M.

ORIGINAL ARTICLE

Chimpanzee Adenovirus Vector Ebola Vaccine — Preliminary Report

Julie E. Ledgerwood, D.O., Adam D. DeZure, M.D., Daphne A. Stanley, M.S.,

This article was published on November 26, 2014, at NEJM.org.

- **Vaccins utilisant des vecteurs viraux pour présenter la glycoprotéine du virus Ebola**
 - 1^{er} développé par GSK et le NIH: **cAd3-ZEBOV**
 - **adenovirus du chimpanzé non replicatif bivalent** (2 souches les + virulentes Zaïre et Soudan),
 - 2^e développé par Agence de Santé Publique du Canada (License Newlinks Genetics) racheté par Merck : **rVSV-ZEBOV**
 - **virus de la stomatite vésiculaire** (VSV) réplicatif
 - Stratégie de Janssen (programme IMI : Inserm-Janssen): **Prime boost Ad26.ZEBOV et MVA-BN-Filo**

Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial



Ana Maria Henao-Restrepo, Ira M Longini, Matthias Egger, Natalie E Dean, W John Edmunds, Anton Camacho, Miles W Carroll, Moussa Doumbia, Bertrand Draguez, Sophie Duraffour, Godwin Enwere, Rebecca Grais, Stephan Gunther, Stefanie Hossmann, Mandy Kader Kondé, Souleymane Kone, Eeva Kuisma, Myron M Levine, Sema Mandal, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Vicari, Conall H Watson, Sakoba Kéïta, Marie Paule Kieny*, John-Arne Røttingen*

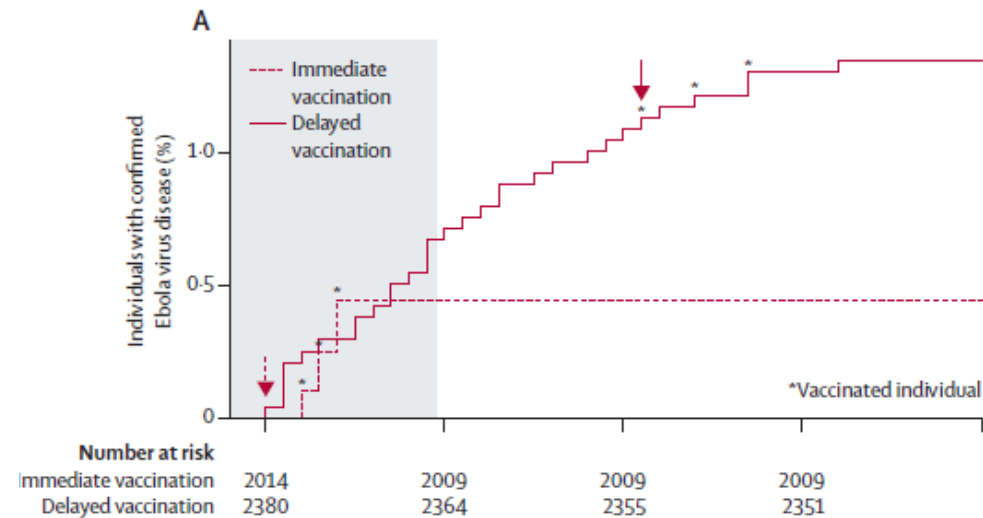
Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!)



Ana Maria Henao-Restrepo, Anton Camacho, Ira M Longini, Conall H Watson, W John Edmunds, Matthias Egger, Miles W Carroll, Natalie E Dean, Ibrahima Diatta, Moussa Doumbia, Bertrand Draguez, Sophie Duraffour, Godwin Enwere, Rebecca Grais, Stephan Gunther, Pierre-Stéphane Gsell, Stefanie Hossmann, Sara Viksveen Watle, Mandy Kader Kondé, Sakoba Kéïta, Souleymane Kone, Eeva Kuisma, Myron M Levine, Sema Mandal, Thomas Mauget, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Vicari, John-Arne Røttingen*, Marie-Paule Kieny*



- Essai en « anneau » : randomisation des contacts d'un cas et des contacts des contacts en 2 groupes:
 - vaccination immédiate ou
 - vaccination différée à 21j
- Résultats:
 - > 10j suivant la vaccination : 0 cas dans le bras vaccination immédiate vs 16 cas dans le bras différé



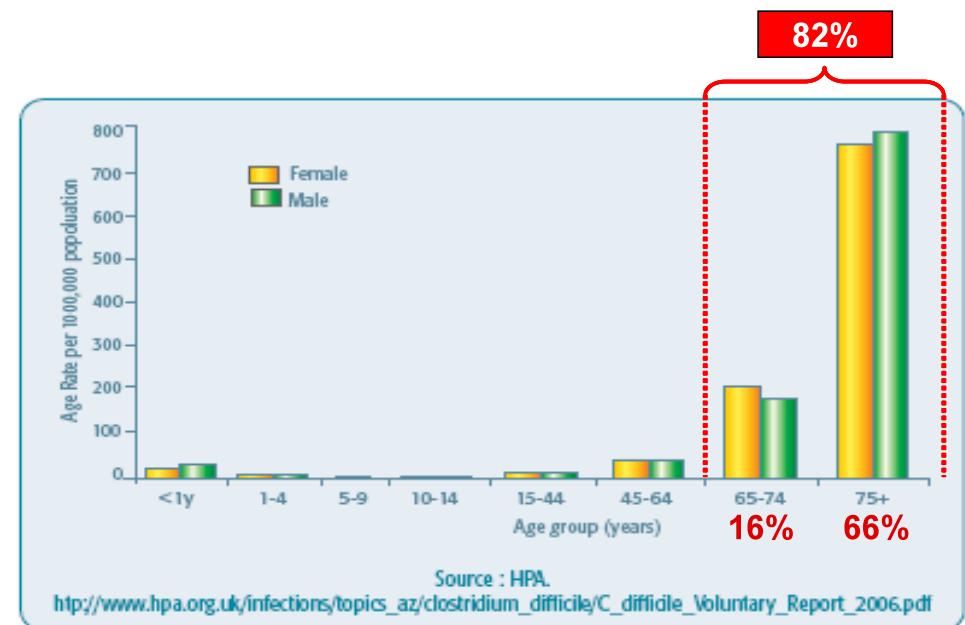
Efficacité vaccinale : 100% (CI 95%: 74,7%-100.0%: p=0,0036) 37

Vaccins contre les infections liées aux soins

Clostridium difficile

Le risque de colonisation et d'infection à *C difficile* augmente avec:

- **L'utilisation des antibiotiques:**
 - risque x 10 en cas d'antibiothérapie et dans le mois suivant
 - 85% des infections à C difficile
 - en particulier la clinda et les AB large spectre (péni, céphalosporines, FQ).
- **L'âge (>64 ans)**
- Une **hospitalisation prolongée.**
- **Les co-morbidités:**
 - immunodépression
 - maladie pulmonaire chronique
 - insuffisance rénale,
 - Ulcère peptique, IBD
 - Maladie CV
 - Diabète



Vaccin contre *Clostridium difficile*

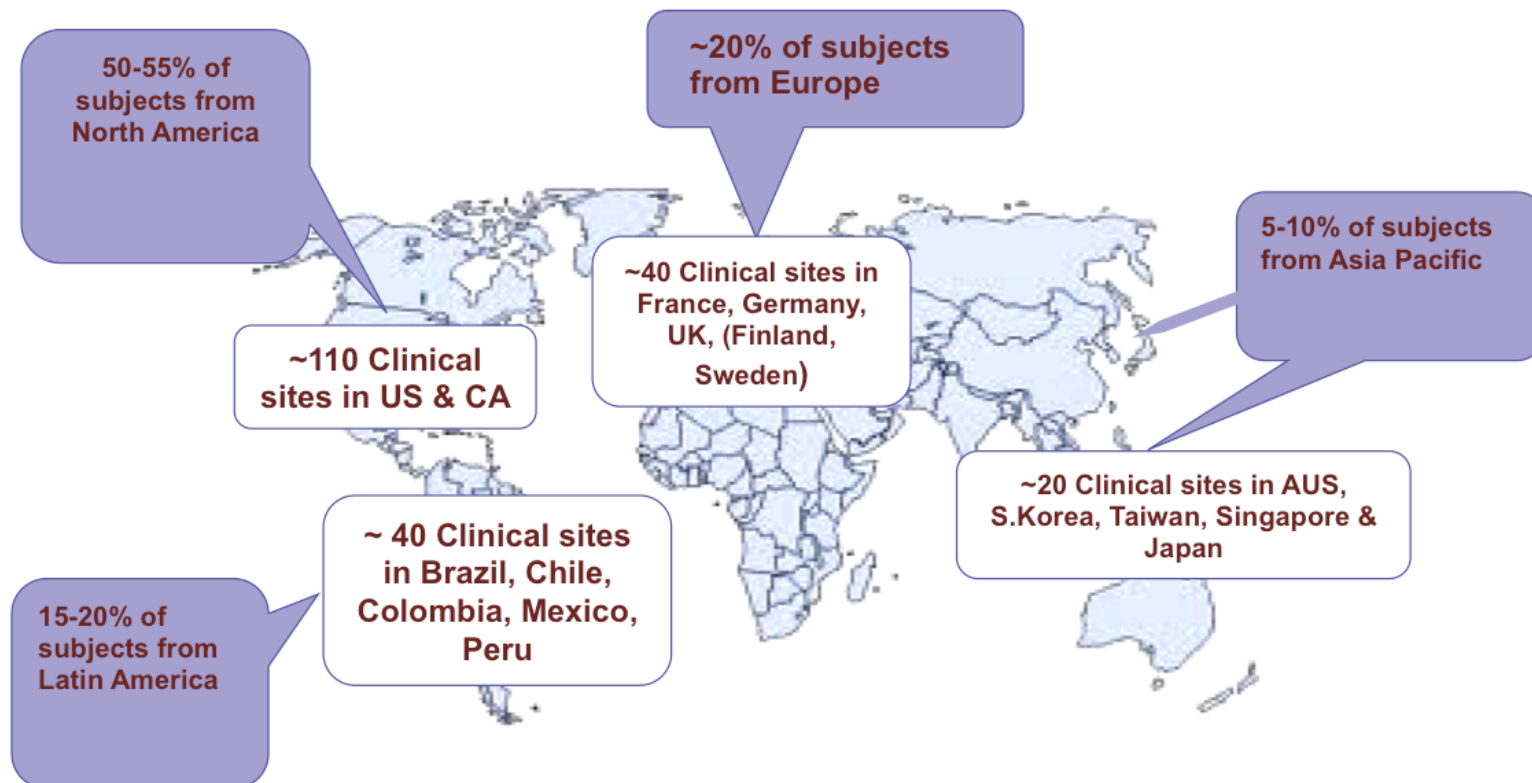
- *Clostridium difficile*
 - Infection toxinique : toxines A et B (TcdA et TcdB)
 - Inefficacité de la réponse immunitaire innée
 - Intérêt de la réponse immunitaire adaptative contre les toxines TcdA and TcdB effective
 - Vaccination prophylactique, thérapeutique ou dans la prévention des récives
 - Efficacité corrélée à la présence des anticorps neutralisants anti toxines dans le sérum

Vaccin *C. difficile* : essai de Phase 3 en cours

- Essai multicentrique, randomisé en double aveugle contre placebo,
- Vaccin: Anatoxine + Hydroxyde d'Alum
3 injections J0, J7, J30
- Patients > 50 ans à risque :
 - ayant été hospitalisés au moins 2 fois au cours de l'année précédente et ayant reçu des antibiotiques
 - ou devant être hospitalisé dans les 2 mois suivants pour une intervention chirurgicale
- Objectif principal:
 - prévention des infections documentées à *C difficile* (PCR) jusqu'à 3 ans après inclusion
- Objectifs secondaires: sécurité, qualité de vie, mortalité et durée d'hospitalisation

Vaccin *C. difficile* : essai de Phase 3 en cours

The Phase 3 Safety & Efficacy Study will include 15,000 subjects in ~200 sites & 17 countries worldwide'

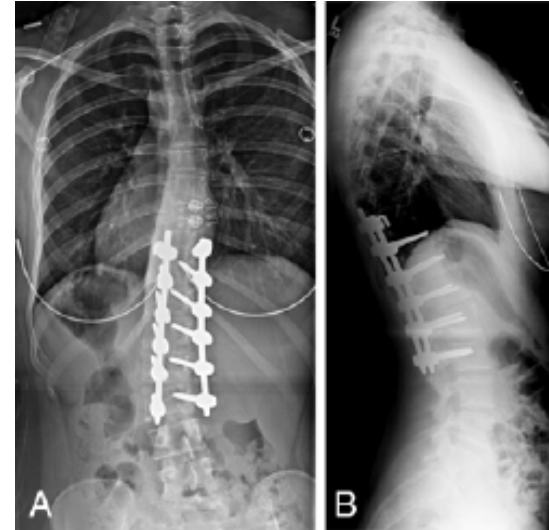


Vaccin *S. aureus*

- Echech de 2 essais de phase III :
 - un chez les patients hemodialysés (3 600 patients),
 - un autre chez des patients de chirurgie cardiaque (> 8000 patients).
- Essai en cours avec un vaccin développé par Pfizer
Vaccin constitué de 4 antigènes visant à neutraliser les mécanismes de pathogénèse et favoriser la destruction de *S aureus*
 1. les polysaccharides capsulaires de Type 5 et Type 8 conjugués impliqués dans l'opsonisation et la phagocytose
 2. Clumping Factor A (ClfA): rôle dans l'attachement à la surface des cellules de l'hôte responsable de la destruction cellulaire par les enzymes lytiques, rôle dans le biofilm et la resistance aux antibiotiques Blood clots
 3. Manganese transporter C (MntC)

Vaccin SA4Ag Phase 2B en cours

- Phase 2b, multicentrique double aveugle contre placebo
- USA, France, Espagne, Allemagne et UK
- Patients ages de 18 à 86 ans vaccinés par une dose du vaccin SA4Ag ou placebo (randomisation 1: 1 randomization) 10 à 60 jours avant une chirurgie rachidienne lombaire postérieure
- Objectif principal: efficacité du vaccin dans la prévention des infections a *S aureus* documentées survenant dans les 3 mois suivant la chirurgie



Vaccins et vieillissement

Vaccination contre la grippe

- L'efficacité de la vaccination antigrippale avec les vaccins actuels n'est pas optimale, même chez les enfants et les jeunes adultes (DiasGranados CA, Vaccine 2013)

Table 2. Efficacy of Influenza Vaccines in Children and Young Adults^a

Vaccine Type	Influenza Strain	Efficacy, %
Inactivated	H1N1	74–82
	H3N2	40–58
	B	51–58
Live	H1N1	86–90
	H3N2	75–90
	B	44–70

- Variable en fonction des années et du terrain.

Vaccination contre la grippe

- **Trois approches pour augmenter l'immunogénicité:**
 - vaccin fortement dosé (Vaccin « High dose »)
 - vaccin adjuvanté (MF59 et AS03)
 - vaccin intradermique
- Données disponibles:
 - **Efficacité immunologique:**
supériorité des 3 types de vaccins par rapport au vaccin classique inactivé
 - **Efficacité clinique:**
seuls le vaccin fortement dosé et le vaccin adjuvanté avec l'AS03 ont fait l'objet d'essais randomisés comparatifs

Vaccin grippe « high dose »

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults

Carlos A. DiazGranados, M.D., Andrew J. Dunning, Ph.D., Murray Kimmel, D.O.,
Daniel Kirby, B.Sc., John Treanor, M.D., Avi Collins, B.Sc.N.,
Richard Pollak, D.P.M., Janet Christoff, R.N., John Earl, M.D.,
Victoria Landolfi, M.Sc., M.B.A., Earl Martin, D.O., Sanjay Gurnathan, M.D.,
Richard Nathan, D.O., David P. Greenberg, M.D., Nadia G. Tornieporth, M.D.,
Michael D. Decker, M.D., M.P.H., and H. Keipp Talbot, M.D., M.P.H.

N ENGL J MED 371;7 NEJM.ORG AUGUST 14, 2014

- **Vaccin « High Dose »**

60 microgramme d'HA par souches (vs 15 pour le vaccin standard)

- essai randomisé en dble aveugle conduit dans 126 centres aux USA et Canada durant la saison 2011/2012 et 2012/2013 chez 31 898 personnes > 65 ans

- **Principaux résultats**

- pas de différence en terme d'EI,

- meilleure immunogénicité,

- **efficacité relative du vaccin HD par rapport au vaccin standard: 24,2% (95%IC: 9.7;36.5).**

Fluzone® High-Dose
INFLUENZA VIRUS VACCINE

Vaccin grippe adjuvanté AS03

AS03-adjuvanted versus non-adjuvanted inactivated trivalent influenza vaccine against seasonal influenza in elderly people: a phase 3 randomised trial



Lancet Infect Dis 2013; 13: 485-96

Janet E McElhane^{*}, Jiri Beran^{*}, Jeanne-Marie Devaster^{*}, Meral Esen^{*}, Odile Launay^{*}, Geert Leroux-Roels^{*}, Guillermo M Ruiz-Palacios^{*}, Gerrit A van Essen^{*}, Adrian Caplanusit[†], Carine Claeys[†], Christelle Durand[†], Xavier Duval[†], Mohamed El Idrissi[†], Ann R Falsey[†], Gregory Feldman[†], Sharon E Frey[†], Florence Galtier[†], Shinn-Jang Hwang[†], Bruce L Innis[†], Martina Kovac[†], Peter Kremsner[†], Shelly McNeill[†], Andrzej Nowakowski[†], Jan Hendrik Richardus[†], Andrew Trofa[†], Lidia Oostvogels, for the Influence65 study group

- essai randomisé conduit dans 15 pays au cours de 2 saisons consécutives (2008/2009, 2009/2010) chez 43 802 personnes > 65 ans

	Participants infected		Relative efficacy
	AS03-adjuvanted TIV (n=21 573)	Non-adjuvanted TIV (n=21 482)	
Primary endpoint*			
Influenza A or B, or both	274 (1.27%, 1.12 to 1.43)	310 (1.44%, 1.29 to 1.61)	12.11% (-3.40 to 25.29)
Exploratory analysis†			
Influenza A	224 (1.04%, 0.91 to 1.18)	270 (1.26%, 1.11 to 1.41)	17.53% (1.55 to 30.92)
Influenza A H3N2	170 (0.79%, 0.67 to 0.92)	205 (0.95%, 0.83 to 1.09)	17.54% (-1.05 to 32.71)
Influenza A H1N1	17 (0.08%, 0.05 to 0.13)	12 (0.06%, 0.03 to 0.10)	-41.61% (-196.50 to 32.37)
Post-hoc analyses‡			
Influenza A H3N2	190 (0.88%, 0.76 to 1.01)	242 (1.31%, 0.99 to 1.28)	22.0% (5.68 to 35.49)
Influenza B Yamagata	12 (0.06%, 0.03 to 0.10)	11 (0.05%, 0.03 to 0.09)	8.71% (-146.56 to 32.83)
Influenza B Victoria	37 (0.17%, 0.12 to 0.24)	29 (0.13%, 0.09 to 0.19)	-27.16% (-106.75 to 21.80)

Data are n (%; 95% CI) or % (95% CI). Excluding A H1N1 pdm09 strains. TIV=inactivated trivalent influenza vaccine. *Real-time PCR. †No subtype was identified with real-time PCR for 37 samples in the group given AS03-adjuvanted TIV and 53 samples in that given non-adjuvanted TIV; these samples were further analysed with multiplex RT-PCR. ‡Multiplex RT-PCR.

Table 2: Number of participants infected and relative efficacy by influenza strain during the year 1 surveillance period in the year 1 efficacy cohort

Conclusion: pas de supériorité démontrée sur le critère ppal

Arrêt du développement

Vaccin contre le zona: Zostavax[®]

- **Vaccin vivant atténué** développé par Merck
- 1 injection sous-cutanée 0,5 ml de la souche VVZ Oka/ Merck ≥ 18700 PFU* (14 fois plus que vaccin varicelle)
- **Efficacité sur l'incidence**
 - du zona
 - des névralgies post-zoostériennes

Efficacité de Zostavax selon l'âge

Principaux résultats de l'essai SPS (Shingle Prevention Study)

Classes d'âge	Réduction en % de l'incidence du zona (IC* 95%)	Réduction en % du « poids de la douleur » (IC* 95%)	Réduction en % de l'incidence des DPZ (IC* 95%)
Tous les patients	51,3 (44,2-55,6)	61,1 (51,1-69,1)	66,5 (47,5-79,2)
60-69 ans	63,9 (55,5-70,9)	65,5 (51,5-75,5)	65,7 (20,4-86,7)
70 ans et plus	37,6 (25,0-48,1)	55,4 (39,9-66,9)	66,8 (43,3-81,3)

*IC= intervalle de confiance à 95%

Vaccin zona Perspectives

- **2 vaccins en développement**
 - un vaccin inactivé par radiation gamma (MSD) développé spécifiquement pour les immunodéprimés (infectiosité résiduelle $< 0,1$ PFU/dose)
 - un vaccin sous unitaire (GSK) développé chez les personnes de plus de 50 ans et dans différentes populations de pts immunodéprimés.

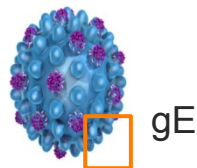
Vaccin candidat GSK contre le zona: Shingelrix

**Vaccin sous-unitaire
adjuvanté - HZ/su**

Population cible : sujets de 50 ans et plus

**Antigène recombinant
Glycoprotéine E (gE)
du VZV**

**Réponse immunitaire
spécifique**

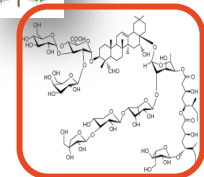
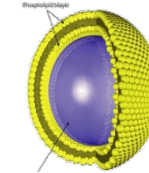
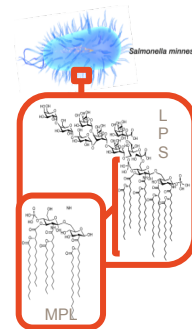


- Glycoprotéine la plus abondante du VZV
- Cible des réponses humorale et cellulaire
- Importante pour l'entrée du virus dans les cellules, la réplication virale et la propagation de cellule à cellule

**Système Adjuvant
AS01_B**

**Améliore la réponse
immunitaire de l'antigène**

MPL + Liposome + Saponine QS21



- induit une forte réponse cellulaire (T CD4+)
- induit une forte réponse humorale

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 28, 2015

VOL. 372 NO. 22

Table 2. Vaccine Efficacy against

Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults

Cohort and Age Group	HZ/su Group				Placebo Group				Efficacy† % (95% CI)
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period ‡ person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period ‡ person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	
Modified vaccinated cohort									
All participants in cohort	7344	6	23,297.0	0.3	7415	210	23,170.5	9.1	97.2 (93.7–99.0)
50–59 yr	3492	3	11,161.3	0.3	3525	87	11,134.7	7.8	96.6 (89.6–99.3)
60–69 yr	2141	2	7,007.9	0.3	2166	75	6,952.7	10.8	97.4 (90.1–99.7)
70 yr or older	1711	1	5,127.9	0.2	1724	48	5,083.0	9.4	97.9 (87.9–100.0)
Total vaccinated cohort									
All participants in cohort	7698	9	25,584.5	0.4	7713	235	25,359.9	9.3	96.2 (92.7–98.3)
50–59 yr	3645	3	12,244.9	0.2	3644	95	12,162.5	7.8	96.9 (90.6–99.4)
60–69 yr	2244	5	7,674.1	0.7	2246	83	7,581.8	10.9	94.1 (85.6–98.1)
70 yr or older	1809	1	5,665.5	0.2	1823	57	5,615.6	10.2	98.3 (89.9–100.0)

	<i>no. of participants/total no.</i>	<i>% (95% CI)</i>	<i>no. of participants/total no.</i>	<i>% (95% CI)</i>
Reactogenicity subgroup	4460		4466	
Within 30 days after vaccination				
Unsolicited report of adverse event	1308	29.3 (28.0–30.7)	1226	27.5 (26.1–28.8)
Grade 3 unsolicited report of adverse event†	208	4.7 (4.1–5.3)	151	3.4 (2.9–4.0)
Within 7 days after vaccination				
Solicited or unsolicited report of adverse event	3765	84.4 (83.3–85.5)	1689	37.8 (36.4–39.3)
Grade 3 solicited or unsolicited report of adverse event†	760	17.0 (15.9–18.2)	145	3.2 (2.7–3.8)
Grade 3 solicited or unsolicited report of adverse event related to vaccination	694	15.6 (14.5–16.7)	83	1.9 (1.5–2.3)
Solicited report of injection-site reaction	3571/4382	81.5 (80.3–82.6)	522/4377	11.9 (11.0–12.9)
Pain	3464/4382	79.1 (77.8–80.2)	490/4377	11.2 (10.3–12.2)
Redness	1664/4382	38.0 (36.5–39.4)	59/4377	1.3 (1.0–1.7)
Swelling	1153/4382	26.3 (25.0–27.6)	46/4377	1.1 (0.8–1.4)
Grade 3 solicited report of injection-site reaction†	417/4382	9.5 (8.7–10.4)	16/4377	0.4 (0.2–0.6)
Solicited report of systemic reaction	2894/4375	66.1 (64.7–67.6)	1293/4378	29.5 (28.2–30.9)
Myalgia	2025/4375	46.3 (44.8–47.8)	530/4378	12.1 (11.2–13.1)
Fatigue	2008/4375	45.9 (44.4–47.4)	728/4378	16.6 (15.5–17.8)
Headache	1716/4375	39.2 (37.8–40.7)	700/4378	16.0 (14.9–17.1)
Shivering	1232/4375	28.2 (26.8–29.5)	259/4378	5.9 (5.2–6.7)
Fever	939/4375	21.5 (20.3–22.7)	132/4378	3.0 (2.5–3.6)
Solicited report of systemic reaction	788/4375	18.0 (16.8–19.2)	327/4378	7.5 (6.8–8.2)

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

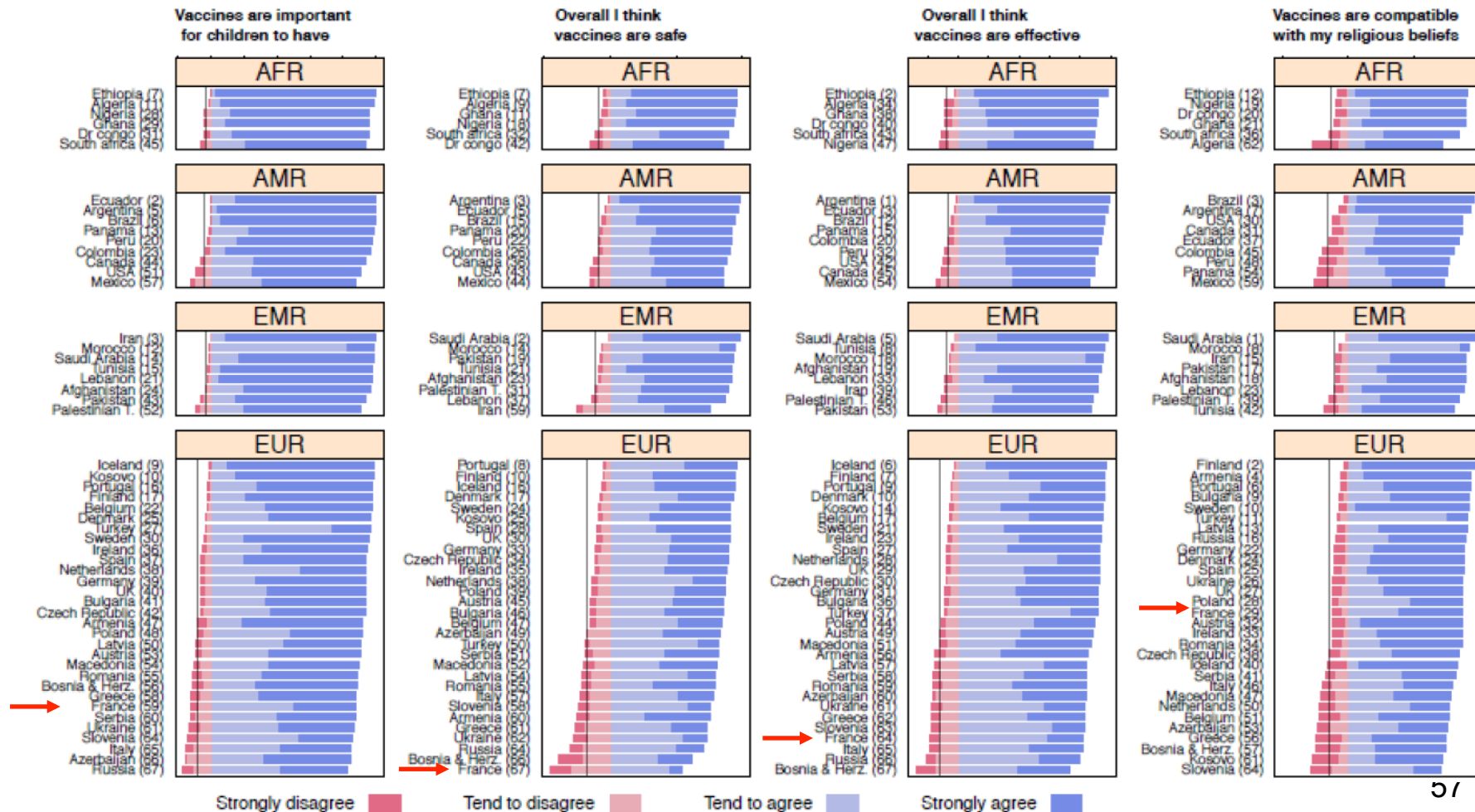
Vaccine hesitancy Causes, consequences, and a call to action

Daniel A. Salmon^{a,b,*}, Matthew Z. Dudley^b, Jason M. Glanz^{c,d}, Saad B. Omer^e^a Departments of International Health and Health, Behavior, and Society, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, United States^b Institute for Vaccine Safety, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, United States^c Institute for Health Research, Kaiser Permanente Colorado, Denver, CO, United States^d Department of Epidemiology, Colorado School of Public Health, Aurora, CO, United States^e Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, GA, United States

- Définition OMS (Strategic Advisory Group of Experts (SAGE): « *delay in acceptance or refusal of vaccines despite availability of vaccinations services* »).
- Hésitation vis-à-vis de la décision de se vacciner ou de faire vacciner ses enfants
- **Nombreux facteurs:**
 - le vaccin victime de son succès
 - les polémiques autour des effets indésirables attribués aux vaccins: autisme, diabète, allergie; maladies auto immunes..
 - le manque de confiance dans les autorités de santé
 - les vaccins profitent aux industriels
 - on préfère des produits « naturels » voire des « vaccins homéopathiques »....
 - un changement des relations avec les parents et les patients, nécessité de pouvoir expliquer l'intérêt du vaccin
 - internet et la rapidité de diffusion d'effets indésirables potentiellement imputés aux vaccins...



- 41% des Français interrogés estiment que les vaccins ne sont pas sûrs
- 17% ne sont pas certains de leur efficacité
- 12% que la vaccination des enfants n'est pas importante

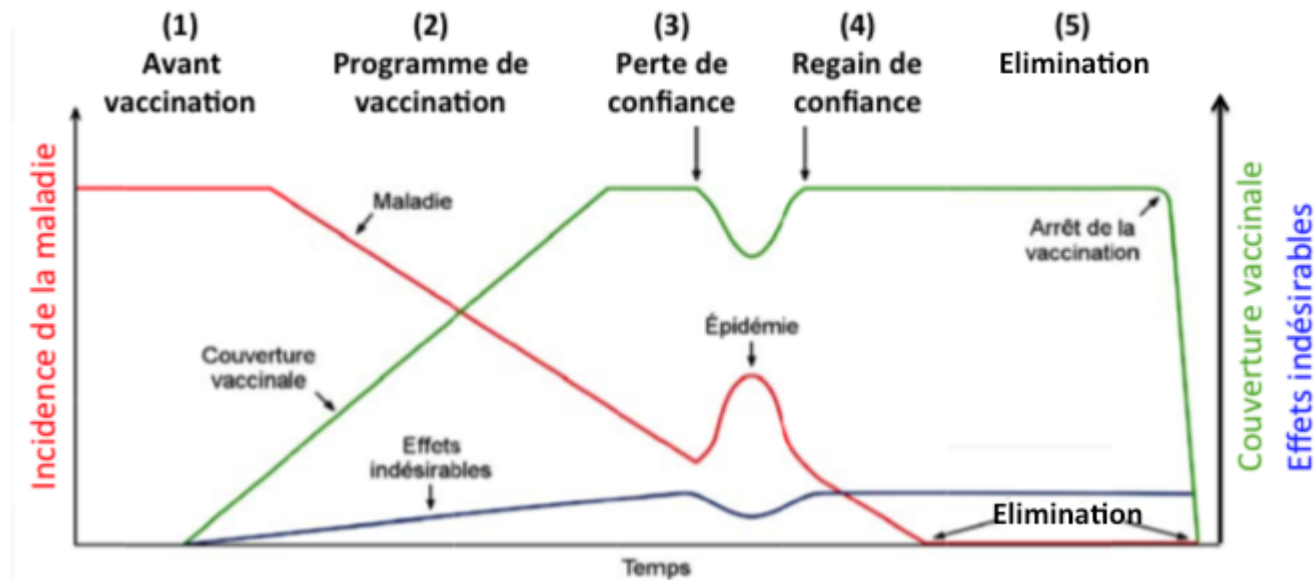




Highlights

- Overall vaccine confidence is positive, though responses differ between countries
- The European region has the lowest confidence in vaccine safety with France the least confident globally
- Bangladesh, Ecuador, and Iran reported highest agreement that vaccines are important
- Azerbaijan, Russia, and Italy reported most skepticism around vaccine importance
- Education increases confidence in vaccine importance and effectiveness but not safety

Le vaccin victime de son succès?





Merci pour votre attention!