

Les vaccins à venir: nouveaux besoins, nouveaux concepts, nouvelles approches, quel paradigme vaccinal pour le 21^{ème} siècle ?

Philippe J. Sansonetti

Leçon #6

Collège de France

02 février 2012



Vaccination de masse, paradigme du 20^{ème} siècle

Administration universelle du même groupe de vaccins à l'ensemble de la population, en l'absence de contre-indication, sur la base d'un certain nombre de postulats:

- Chaque individu vacciné réagit immunologiquement de manière identique en développant un titre d'anticorps ou une réponse cellulaire identiques, et ne présente que des effets secondaires minimaux.
- Chaque individu est exposé à un niveau similaire de risque par rapport à l'agent infectieux contre lequel il est vacciné, donc le titre et nombre de doses administrés afin d'obtenir une réponse Immunitaire protectrice peuvent être identiques au sein de la population.

Ce paradigme vaccinal qui sous-tend le Programme Elargi de Vaccination (PEV) adopté par la plupart des nations a bâti au 20^{ème} siècle une large couverture vaccinale qui a permis le contrôle efficace de plusieurs endémies infectieuses, y compris dans des zones défavorisées de la planète.

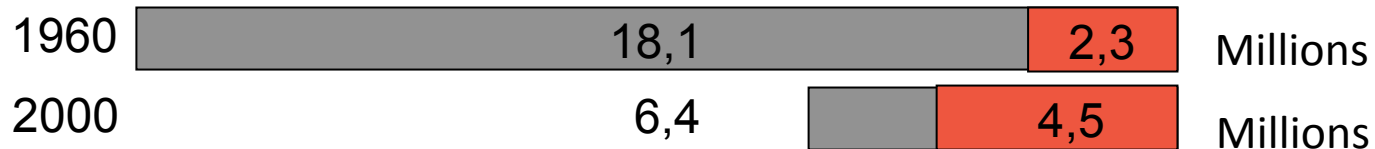
"Vaccination / immunization Day"



La vaccination est reconnue comme le succès le plus notable en santé publique au cours du 20^{ème} siècle.

La vaccination ne procure pas seulement santé et bien être, c'est aussi l'investissement qui présente la plus haute rentabilité en rapport coût-bénéfice en santé publique.

Nombre de décès d'enfants dans le monde: ■ Afrique sub-saharienne ■ Reste monde



Forces et exigences du paradigme de vaccination de masse

Capacité d'obtention d'une couverture exhaustive de la population, réduisant non seulement le nombre de cas, mais induisant aussi une « immunité de groupe » voire une réduction du portage qui bloque la circulation de l'agent pathogène et permet dans certains cas d'envisager l'élimination, voire l'éradication (disparition définitive) de cet agent.

Certes à un certain prix: minimisation de la perception des effets secondaires, peu d'ajustement des doses et de leur nombre en fonction de l'histoire médicale et vaccinale des individus vaccinés.

$(1 - 1/R_0)$ soit 95% de tx de couverture vaccinale pour la rougeole !

(Wallinga J et coll. 2005. PLoS Med., 2:e316: « Measles epidemic threshold »)

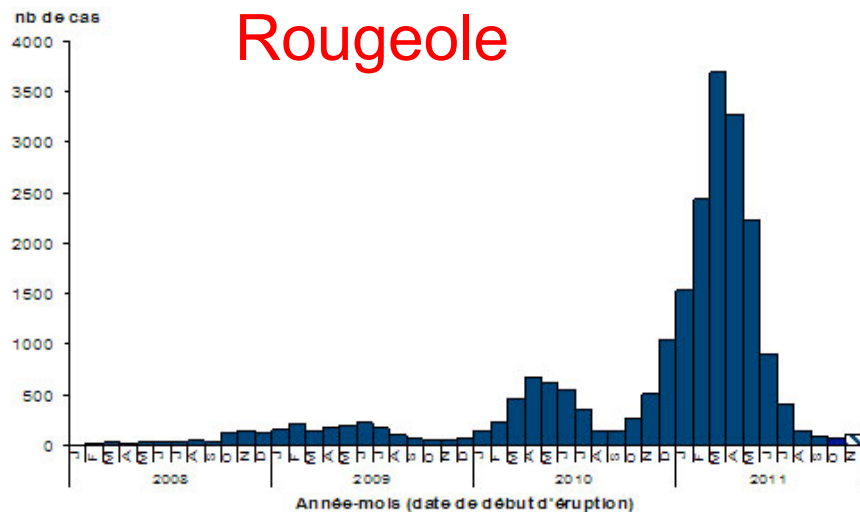
La rougeole peut être éliminée, voire éradiquée:

« L'éradication de la rougeole représente une occasion sans précédent de lutter contre la maladie et d'accélérer le développement et doit être menée dans le contexte d'un renforcement des programmes de vaccination systématique »

WHO SAGE Committee

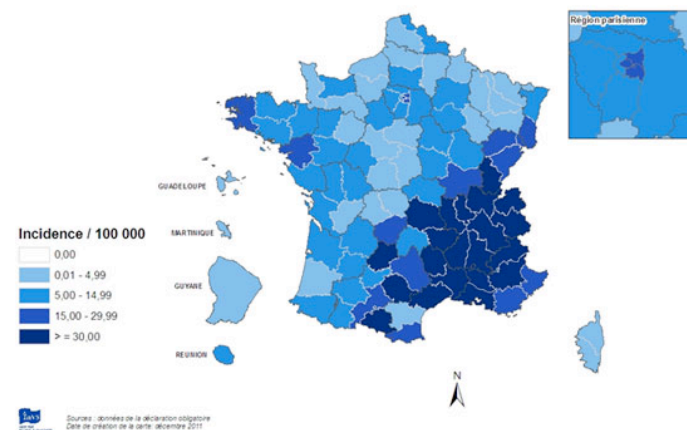
(WHO Weekly Epidemiological Record, Jan. 7, 2011)

Rougeole

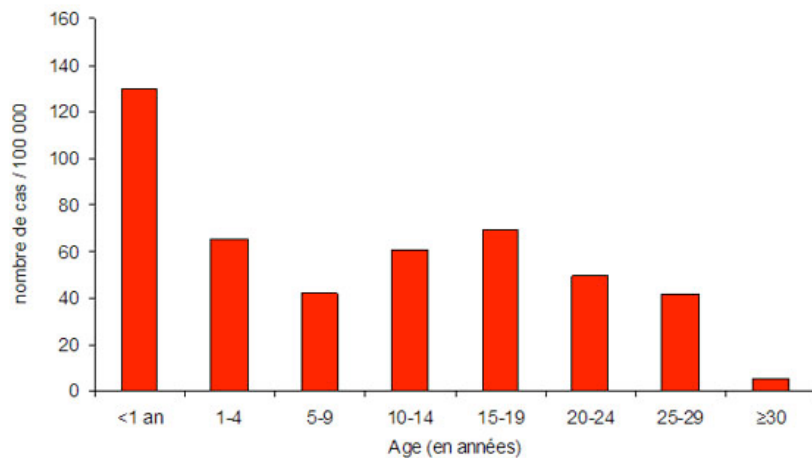


Cas de rougeole par mois - Déclaration obligatoire, France, Janvier 2008 – Novembre 2011 (données provisoires pour novembre)

Taux d'incidence de rougeole par département (Décembre 2010 - Novembre 2011)



Distribution géographique des cas déclarés entre le 1er décembre 2010 et le 30 novembre 2011/

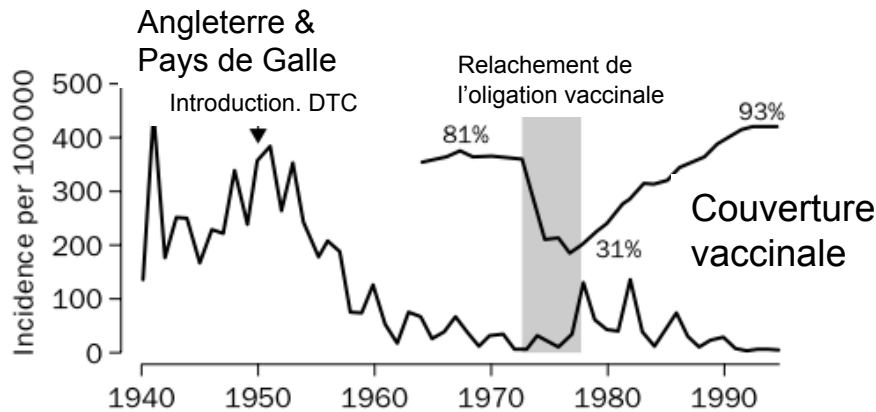


Incidence des cas de rougeole déclarés par groupes d'âge du 01/12/2010 au 30/11/2011

Rougeole 2010 2011

Nb cas	5075	15000
Comp. neuro.	8	16
Pneumo. graves	287	649
Décès	2	6

Coqueluche



Incidence de la coqueluche suite à une campagne anti-vaccinale efficace...

Effet de l'utilisation volontariste des vaccins existants

Vaccins existants (enfin) globalement utilisés:

	2000	2006
Mortalité annuelle due à la rougeole	757 000	242 000
No. de cas annuels de poliomyélite	350 000	800

Relâchement des politiques vaccinales après l'explosion de l'URSS



Taux d'incidence de l'épidémie de Diphtérie dans les pays récemment indépendants de l'ancienne URSS.
 Arménie, Estonie, Lituanie, Ouzbékistan: 0,5-1/100 000
 Russie, Tadjikistan: 27-32/100 000

Mortalité.

Russie, Ukraine: 2 - 3 %
 Arménie, Kazakhstan, Moldavie, Lettonie: 6-10 %
 Azerbaïdjan, Géorgie, Turkménistan: 17-23

Vaccins de "1^{ère} génération"

Approche Jennerienne / Pasteurienne

ISOLER

ATTENUER / INACTIVER

ADMINISTRER



recueil de salive virulente



trépanation d'un lapin (anesthésié)



MICROORGANISMES TUES

Agent infectieux inactivé chimiquement ou physiquement

Polio inactivé (Salk)

Grippe

Rage

Choléra, Coqueluche

MICROORGANISMES VIVANTS ATTENUÉS

Agent infectieux vivant, ayant perdu sa capacité de causer la maladie, mais gardé son immunogénicité

Polio (Sabin), Rotavirus

Grippe (vaccin nasal)

Rougeole, oreillons, rubéole

BCG

Vaccins de "seconde génération"

VACCINS SOUS-UNITES

« Portions » définies de l'agent infectieux, éventuellement inactivées

Toxoïdes diphtérique et tétanique

Approche recombinante

HBV

Coqueluche (FHA, Toxoïde PTx)

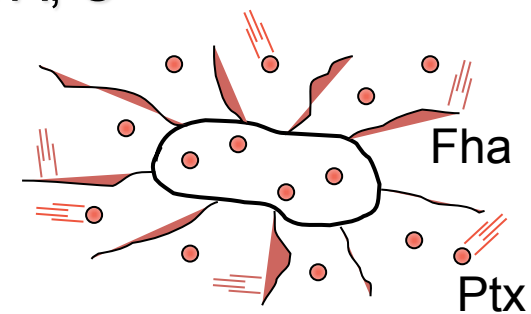
Virus-like particles (VLP) = HPV

VACCINS POLYOSIDIQUES CONJUGUES

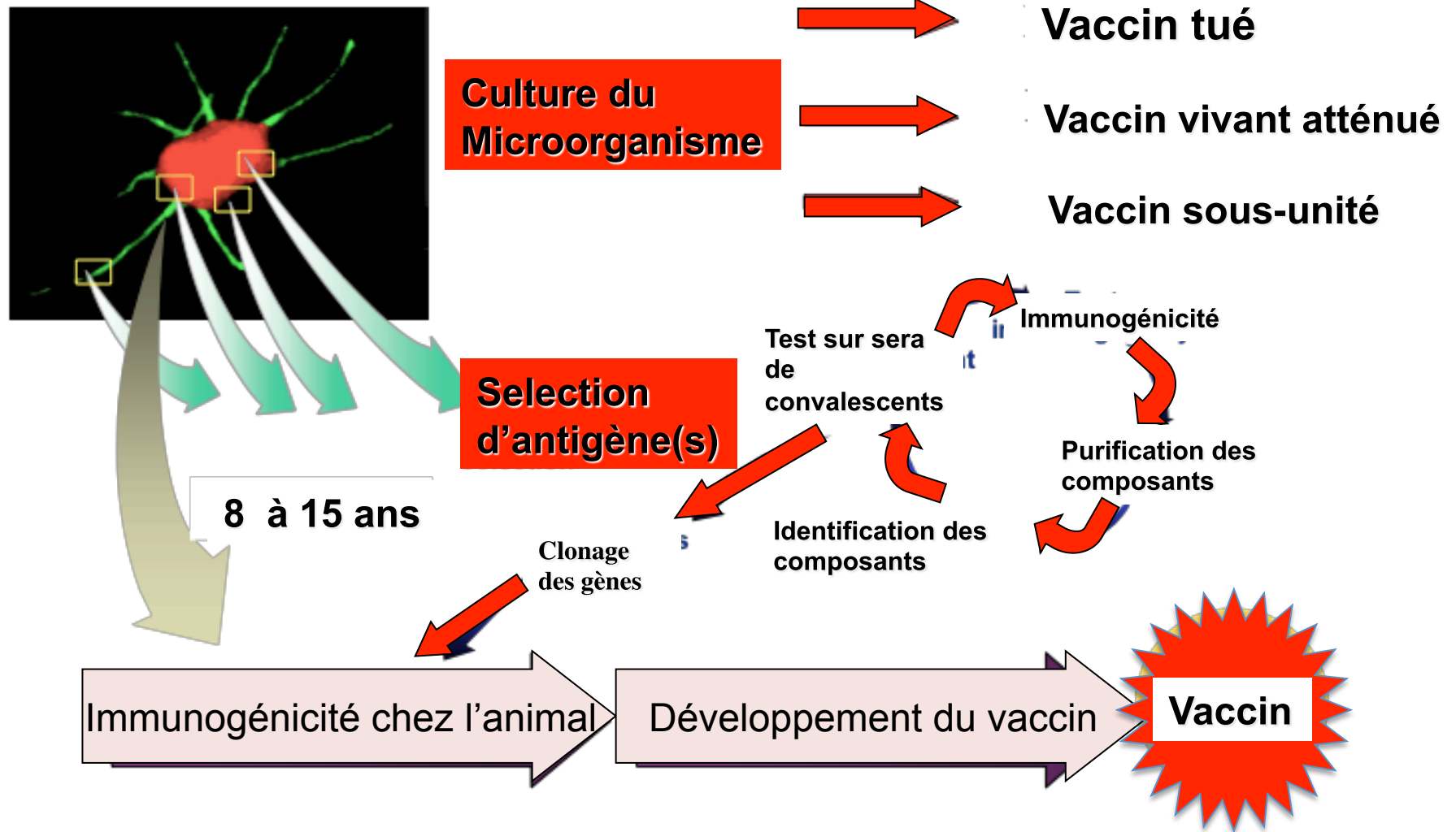
Un polyside dominant, faiblement immunogène, surtout chez le jeune enfant, est couplé chimiquement à un « carrier » protéique. Hib,

S.pneumoniae (7 / 23 sérotypes), *N.meningitidis* A, C

S. typhi (conjugué Vi)



Méthode classique/empirique de développement d'un vaccin



Vaccins polysidiques conjugués



Polysaccharide-Protein Conjugates: A New Generation of Vaccines

John B. Robbins and Rachel Schneerson

The Journal of Infectious Diseases

Vol. 161, No. 5 (May, 1990), pp. 821-832

(article consists of 12 pages)

Published by: Oxford University Press

Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/30132387>



IDSA MEETING PRESENTATIONS

Polysaccharide-Protein Conjugates: A New Generation of Vaccines

John B. Robbins and Rachel Schneerson

*From the Laboratory of Developmental and Molecular Immunity,
National Institute of Child Health and Human Development, National
Institutes of Health, Bethesda, Maryland*

What has been is that which shall be: and that which is done
is that which will be done: and there is nothing new under
the sun.—*Ecclesiastes i, 9*

surface antigens include CP of both gram-negative and
gram-positive bacteria and the lipopolysaccharides (LPS) of
gram-negative bacteria. When purified, most of these poly-

VACCINS POLYOSIDIQUES CAPSULAIRES

Polyosides purifiés

Antigène polyosidique capsulaire purifié.

T-indépendant, faiblement immunogène chez le nourrisson.

1946 : *Streptococcus pneumoniae*

1989 : *Salmonella typhi* Ag Vi

Polyosides purifiés-conjugués

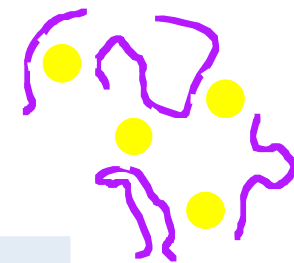
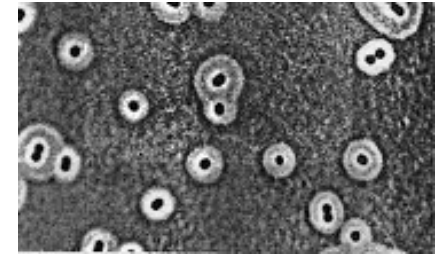
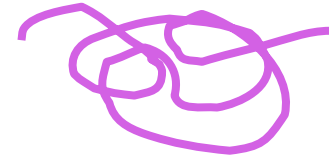
Liaison covalente du polyoside capsulaire à une protéine « carrier » assurant une réponse T-auxiliaire particulièrement utile chez le nourrisson.

Après injection parentérale, les anticorps (IgG) induits sont protecteurs au niveau systémique, mais aussi muqueux. Protection contre la colonisation !

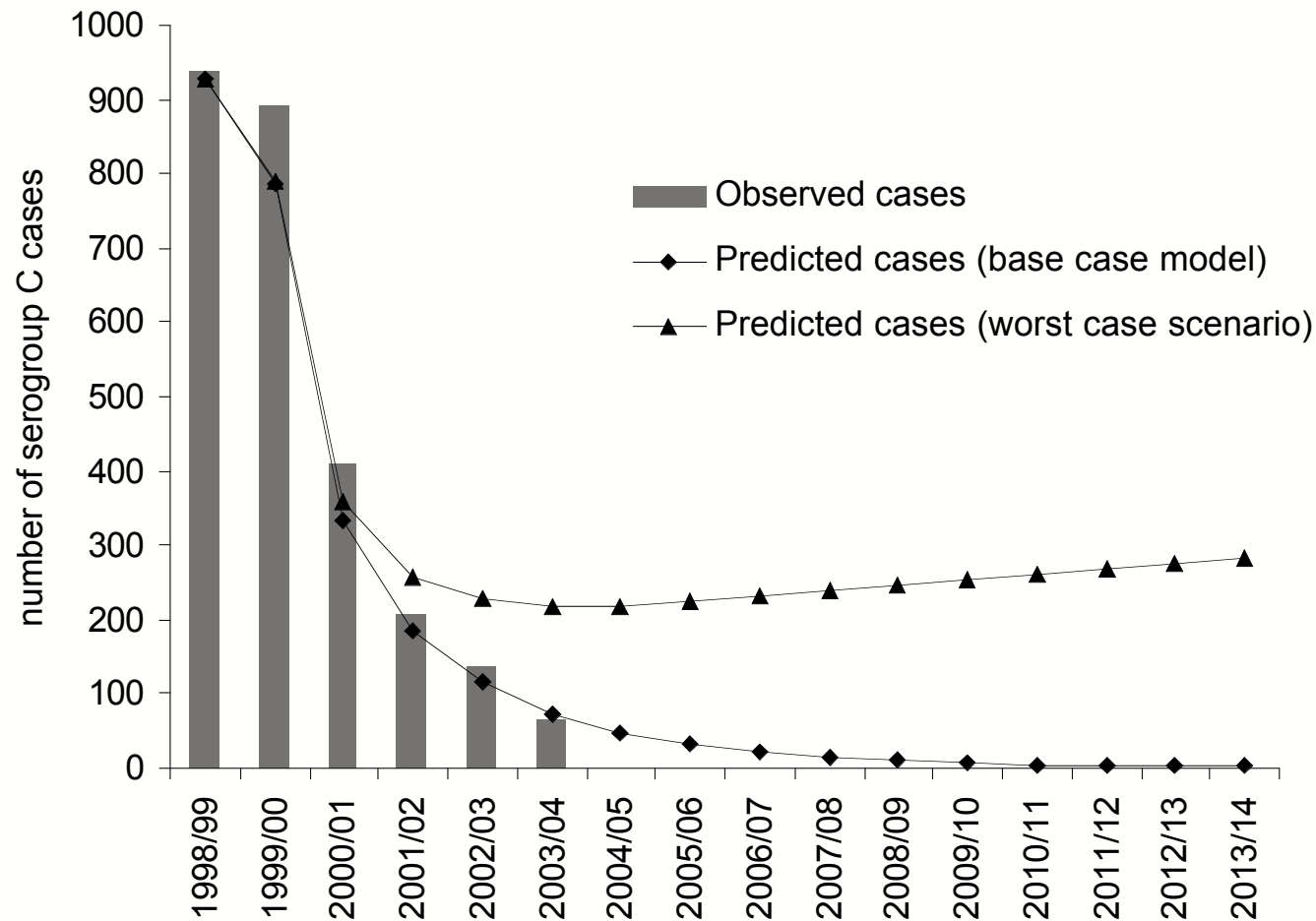
1987 - 1993 : *Haemophilus influenzae* b (Hib)
(Schneerson & Robbins)

2001 : *Neisseria meningitidis* C

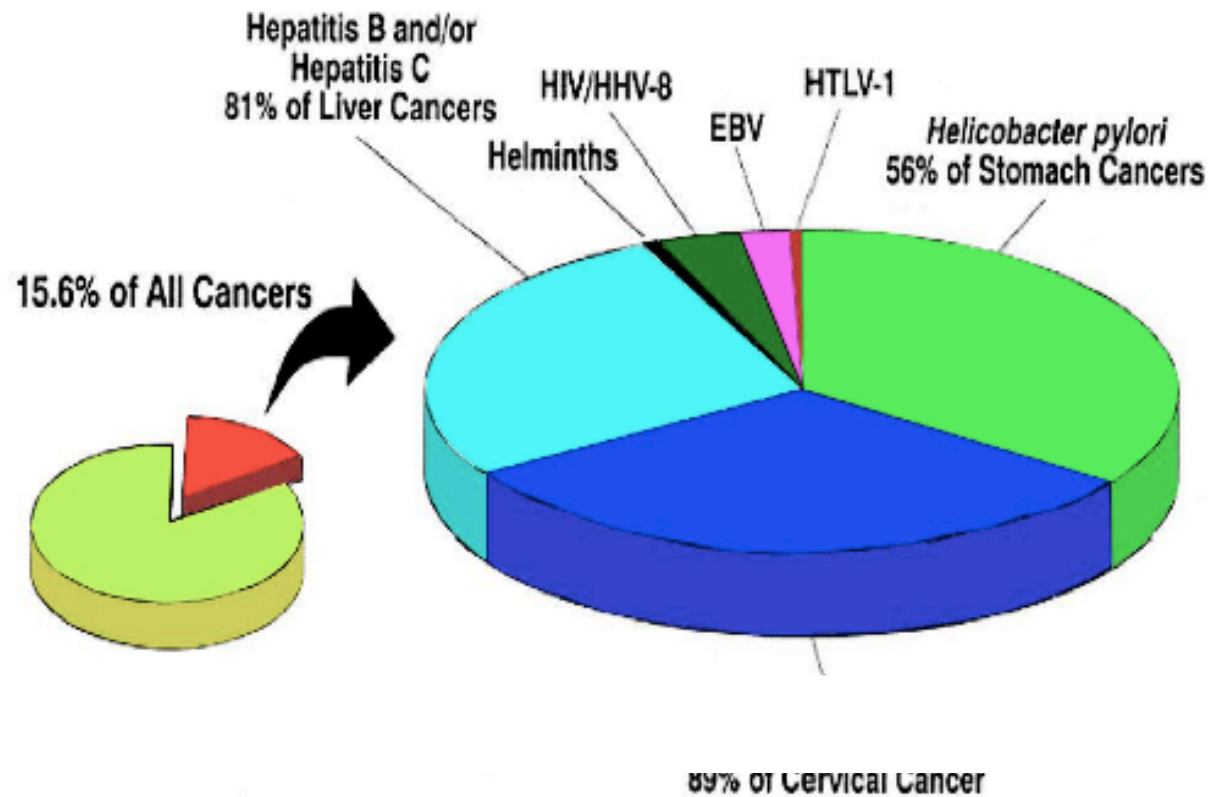
2001 : *Streptococcus pneumoniae* (7/23 sérotypes)



Taux d'incidence prédit et observé de méningites à méningo de sérotype C après vaccination globale au Royaume-Uni

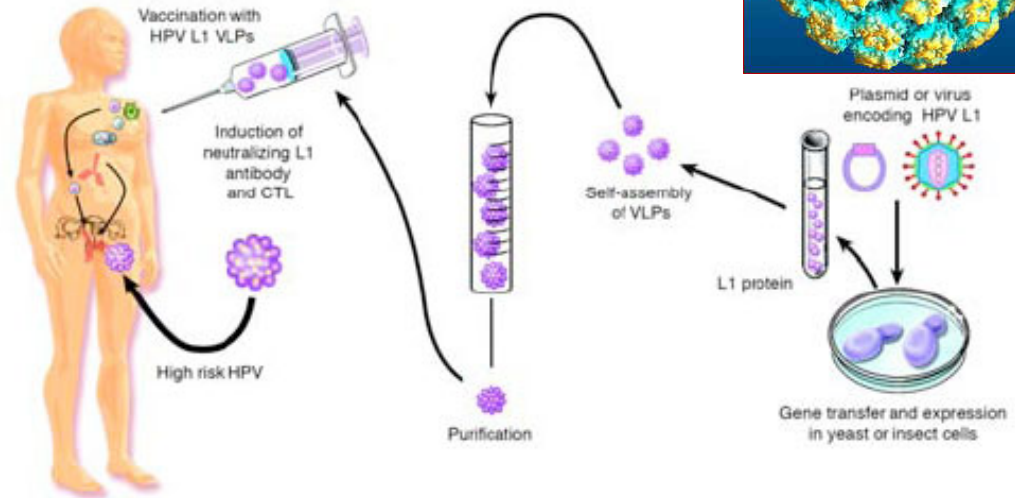
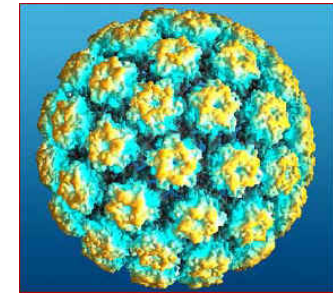
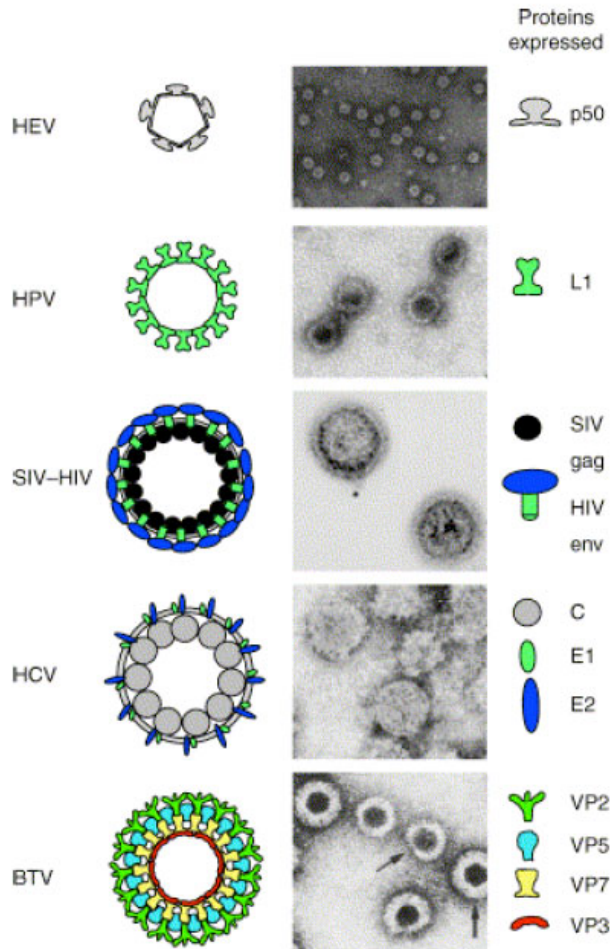


LES MALADIES INFECTIEUSES SONT UNE CAUSE MAJEURE DE CANCER



Vaccin HPV

HPV sérotypes 6, 11, 16, 18 (Gardasil, Merk)
16, 18 (Cervarix, GSK)



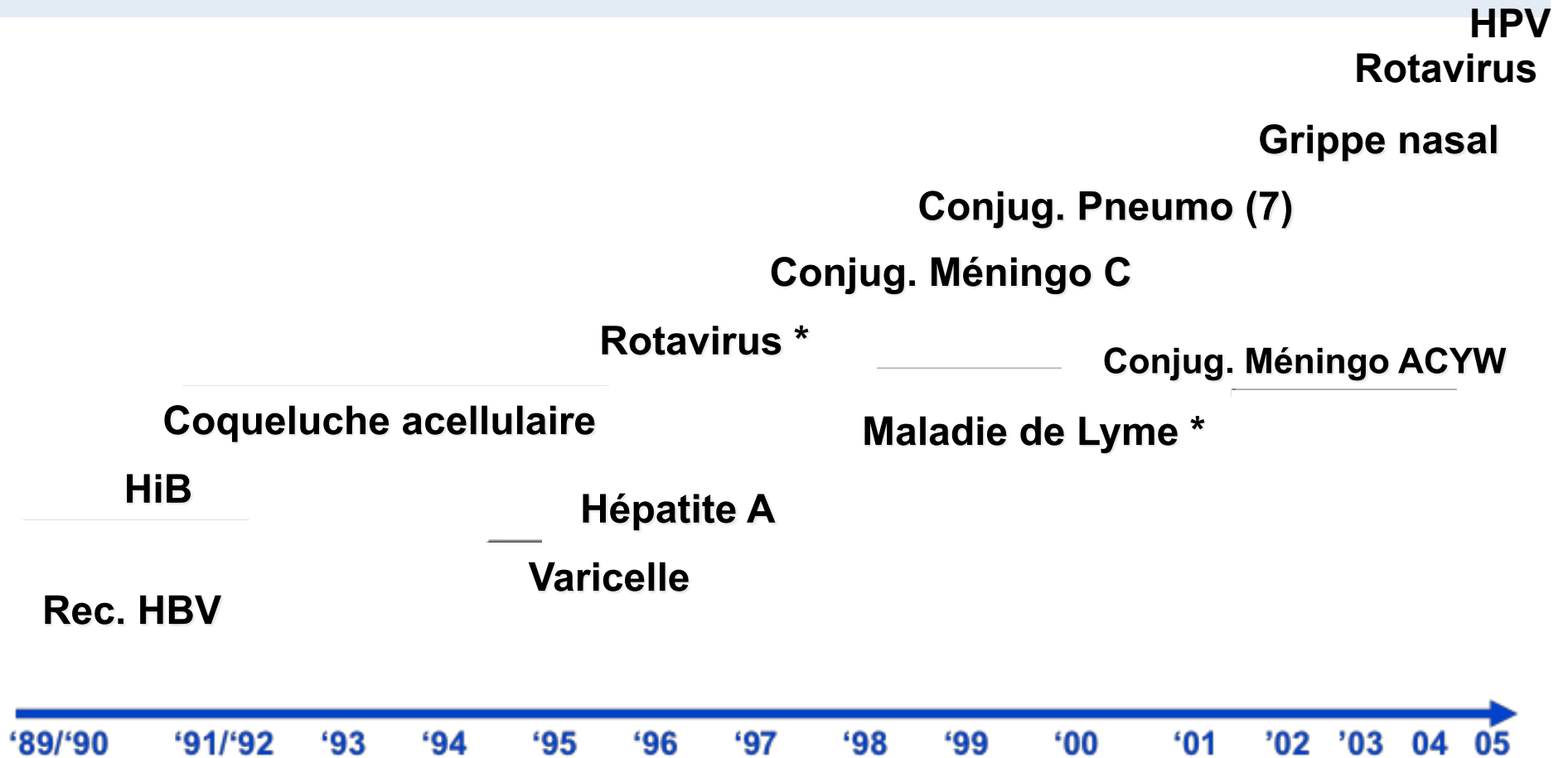
HPV est difficile à cultiver en cellules et les tentatives de production de protéines de la capside à partir de bactéries ont échoué.

Développement de **VLP** (Virus Like Particule).

Les protéines L1 sont les protéines majeures de la capside et s'auto-assemblent en pseudovirions d'HPV nommés VLP, ayant une morphologie voisine de celle du HPV, dépourvues de matériel génétique, non oncogènes et très immunogènes lorsqu' associées à un adjuvant adapté, très bien tolérées.

Zhou et coll. 1991. Virology
Ghim SJ et coll. 1992. Virology
Kirnbauer. 1992. PNAS
Rose R et coll. 1993. J. Virol.
Kirnbauer R et coll. 1993. J. Virol.

VACCINS MIS SUR LE MARCHE DURANT LES VINGT DERNIERES ANNEES



* = Retiré

MALADIES QUASI-ELIMINEES PAR LA VACCINATION DANS LES PAYS INDUSTRIALISES

Diphthérie, Tétanos, Coqueluche, Rougeole, Oreillons, Rubéole, Poliomyélite, Infections à *H.influenzae* b, Hépatite B

MALGRE L'ERADICATION DE LA VARIOLE ET BIENTOT DE LA POLIOMYELITE DE L'ENSEMBLE DE LA PLANETE, TROIS RAISONS DEMEURENT POUR ACCENTUER LES EFFORTS DANS LE DEVELOPPEMENT DES VACCINS:

1 - A l'exception du virus de la variole, les microorganismes causant des maladies infectieuses soumises à vaccination continuent à circuler dans la population à l'échelle de la planète.

2 - Des maladies ne bénéficiant pas de vaccin efficace se développent, particulièrement dans les régions déshéritées: SIDA, Paludisme, Tuberculose, Infections entériques et infections respiratoires aiguës, arboviroses (Dengue, Chikungunya), ...

3 - De nouvelles maladies infectieuses émergent ou réémergent, souvent à partir de réservoirs animaux (SIDA, SRAS, Grippe aviaire, porcine).

Faiblesses du paradigme de vaccination de masse: trois réalités à ne pas ignorer

Une réalité individuelle:

- Grande variété dans le risque individuel devant un agent infectieux.
- Grande variété dans la qualité et l'intensité de la réponse immunitaire individuelle à un vaccin, à un antigène vaccinal.
- Grande variété dans le risque individuel de réaction secondaire à un vaccin.

Une réalité sociétale:

- La société évolue dans sa composition, présentant un paysage de la protection vaccinale plus fragmenté avec un effet de loupe sur des catégories particulières d'individus dont la protection vaccinale va nécessiter un intérêt, une approche, un ciblage vaccinal particuliers: nouveaux-nés, femmes enceintes / en âge de procréer, patients immunodéprimés, **personnes âgées**.
- La société évolue dans sa perception d'elle même: primauté de l'individu sur la collectivité, réseaux sociaux.
- Impact croissant de la pauvreté sur les politiques de santé (tiers-monde et quart monde des pays industrialisés)

Une réalité microbiologique:

Emergence de variants résistants à la vaccination. **Les sérotypes.**

Réalités individuelles

Génétiques

Environnementales

Hétérogénéité de réponse au vaccin ROR: polymorphismes dans le système HLA

Association entre l'expression de certaines molécules HLA de classe 1 ou 2 et le niveau de production d'anticorps contre le ROR = Ag virus vaccinal rougeole et oreillons:

Haplotype faible répondeur en anticorps IgG: A*29-Cw*16-B*44

Haplotype fort répondeur en réponse cellulaire: A*26-Cw*12-B*38 (Ovsyannikova IG et coll. 2006. J. Infect. Dis., 196:655-663)

Association entre l'expression des supertypes de classe 1 B44 et B58 et une réponse humorale plus faible à la composante rougeole du vaccin ROR après deux doses (Ovsyannikova IG et coll. 2007. Vaccine, 25:3090-3100)

Hétérogénéité de réponse au vaccin ROR: polymorphismes dans les gènes régulant la réponse immunitaire

Polymorphisme dans les gènes régulant la réponse immunitaire

Les polymorphismes (SNPs) représentent le type le plus fréquent de variation dans le génome humain (90 %)

Le « Human Genome Project » évalue à 1, 42 millions le nombre de SNPs dont 60 000 dans des régions codantes (Sachidanandam R et coll. 2001. Nature, 409:928-933)

SNPs (rs3796504 et rs164288) dans le gène codant pour la molécule d'activation lymphocytaire SLAM sont associés avec une diminution de 70 % du titre d'anticorps produits contre la composante rougeole du ROR (Dhiman et coll. 2007. J. Allergy Clin. Immunol., 120:666-672)

Ces SNPs affectent probablement la fixation du virus vaccinal à son récepteur

Ouverture pour une amélioration de la souche vaccinale ?

Aspect peut être plus facilement atteignable:

On garde le concept de vaccination globale en « bouchant les trous »

Hétérogénéité de réponse au vaccin HBV: Haplotypes, SNPs, mutations

Association indépendante entre l'absence de réponse au vaccin HBV et l'existence de l'haplotype HLA-DRB1*07 en association avec certains SNPs dans les gènes codant pour l'IL-2 et l'IL-4, ou avec des variants (insertion/délétion) au locus de l'IL-12B (Wang C et coll. 2004. Hepatology, 39:978-988)

Conséquence: recherche de cocktails de peptides (nouveaux épitopes identifiés chez des porteurs chroniques)

Et de nouveaux adjuvants (GM-CSF) afin de contourner cette non-réponse

(Kim M-J et coll. 2003. Vaccine 21:1174-1179)

Vaccine Profile

Rotarix[®]: vaccine performance 6 years postlicensure

*Miguel O’Ryan^{*1,2}, Yalda Lucero³ and Alexandre C Linhares⁴*

** Author for correspondence*

Vaccin vivant atténué (souche humaine) administré oralement (2-3 doses) contenant une seule souche (G1P). La première dose peut être administrée dès la sixième semaine (interval minimum avec 2ème dose = 4 semaines). Vaccin globalement bien toléré, sûr (pas d’invagination intestinale), immunogène, protecteur.

Amérique Latine et Europe

Protection contre les formes graves (G1P et non-G1P): 85 - 96 %

Protection contre les infections G2P: 41 % (Am. Lat.), 81 % (Eu.)

Réduction de 40 % (Am. Lat.) et 75 % (Eu.) des hospitalisations pour gastro-entérites (toutes étiologies confondues)

Afrique du Sud et Malawi

Protection contre les formes graves (G1P et non-G1P): 61 %

Performance of rotavirus vaccines in developed and developing countries

Victoria Jiang, Baoming Jiang, Jacqueline Tate, Umesh D. Parashar and Manish M. Patel*

National Center for Immunizations and Respiratory Diseases; Centers for Disease Control and Prevention; Atlanta, GA USA

Key words: rotavirus, vaccines, immunization, vaccination, diarrhea, gastroenteritis

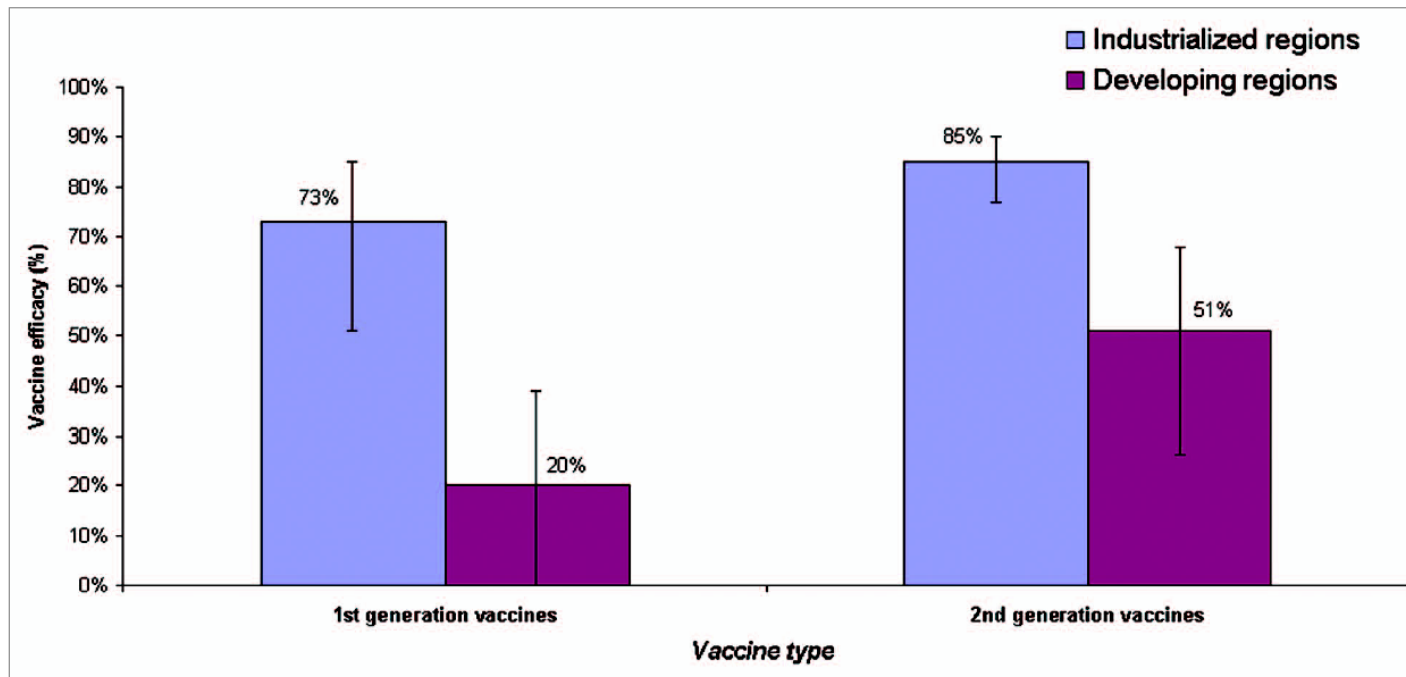


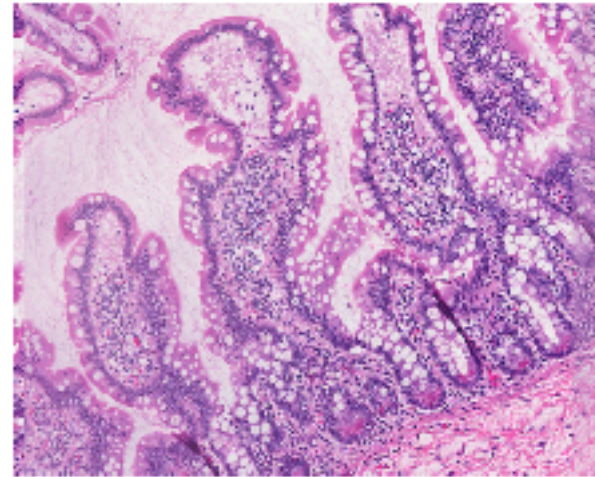
Figure 1. Pooled estimates of efficacy against severe rotavirus disease by income settings for first and second generation rotavirus vaccines. These estimates are the pooled estimates and 95% confidence limits are generated from studies outlined in Tables 2 and 3 (refer to Methods).

**Diminution d'efficacité: - sélection de souches G2P ?
- entéropathie environnementale pédiatrique**

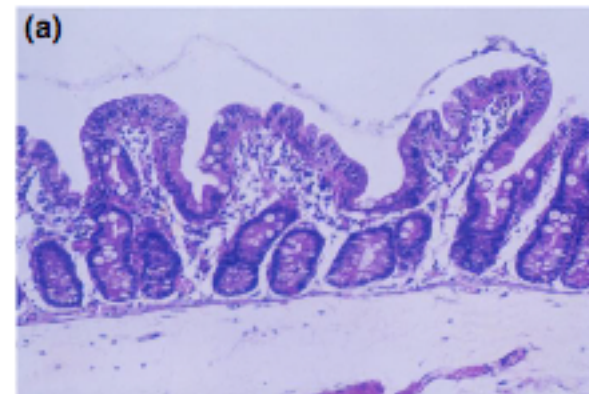
Entéropathie environnementale pédiatrique



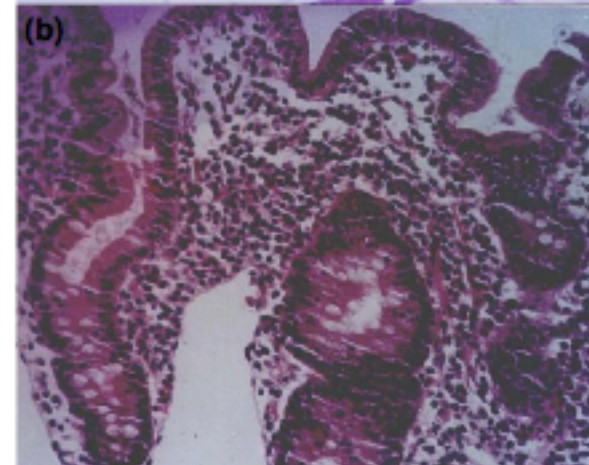
Environnement caractéristique des enfants en région d'endémie d'infections entériques



Intestin normal



Atrophie villositaire



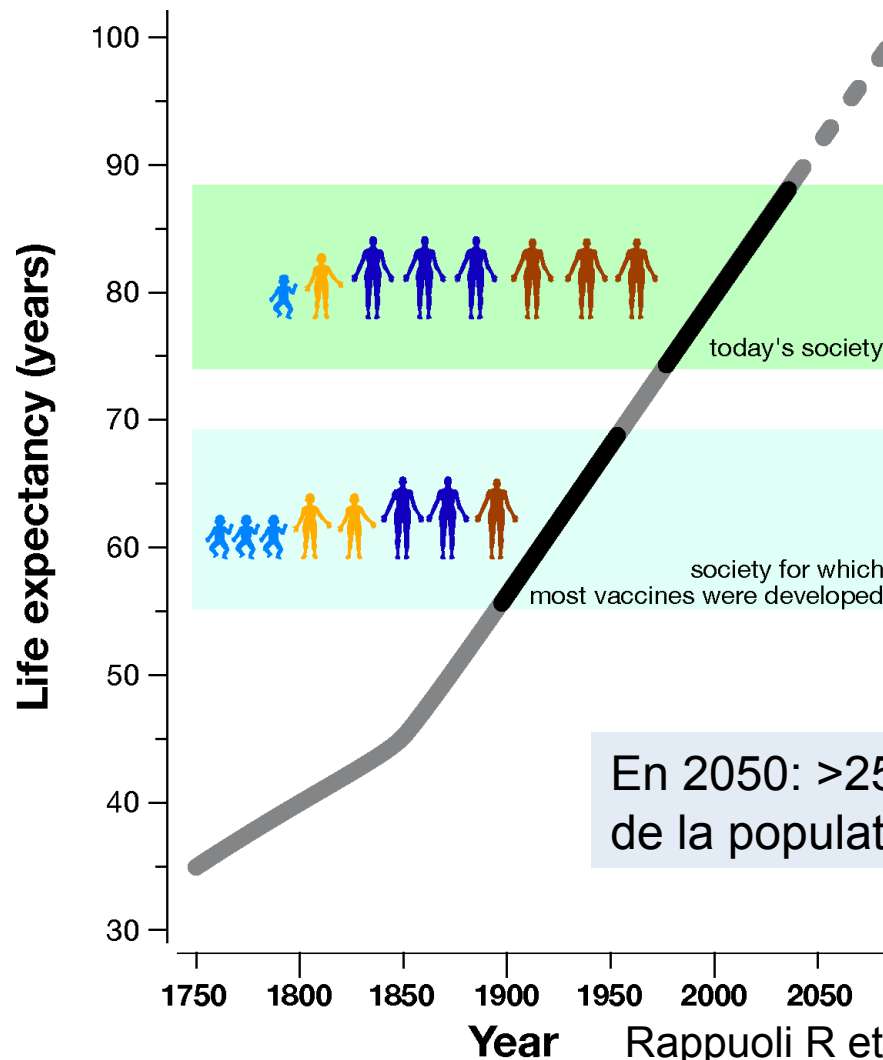
Inflammation de la *lamina propria*

Réalités sociétales

Vieillesse de la population

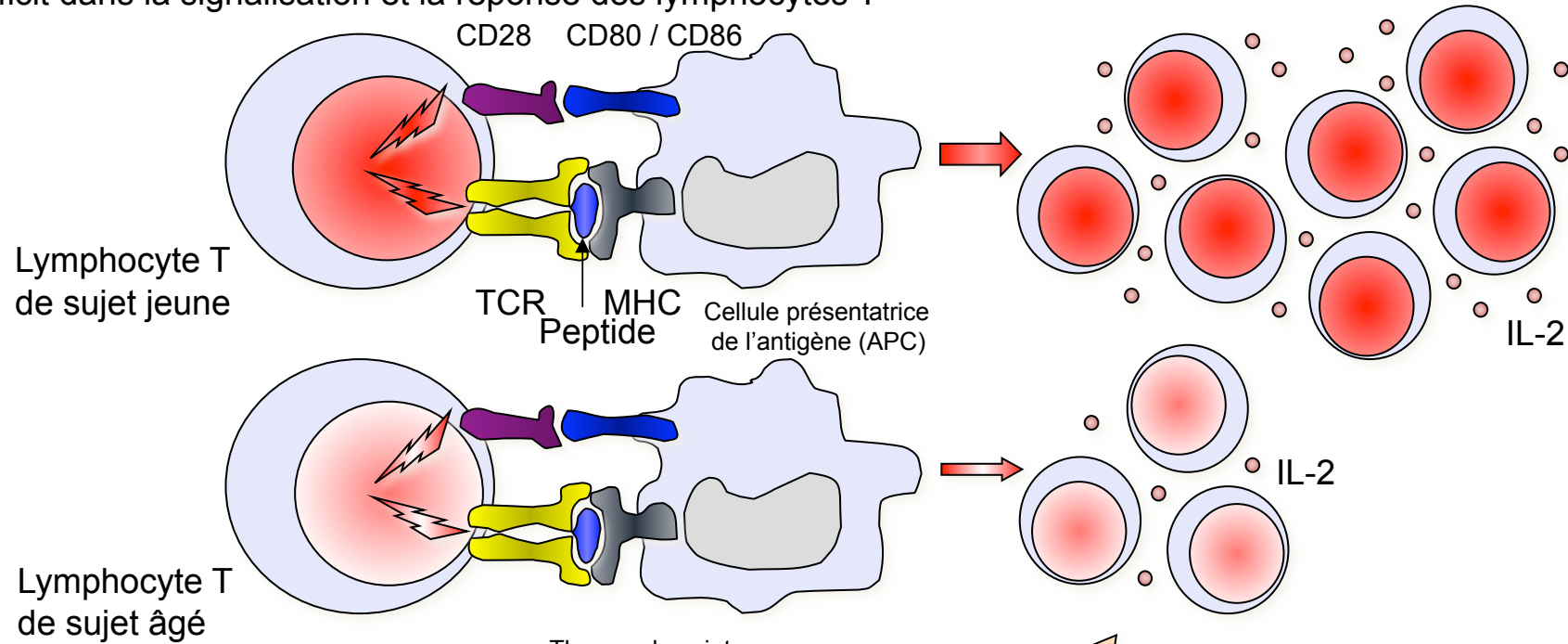
Des vaccins adaptés à une population en évolution: vieillissement

En 2050, 25 % de la population française aura plus de 65 an...

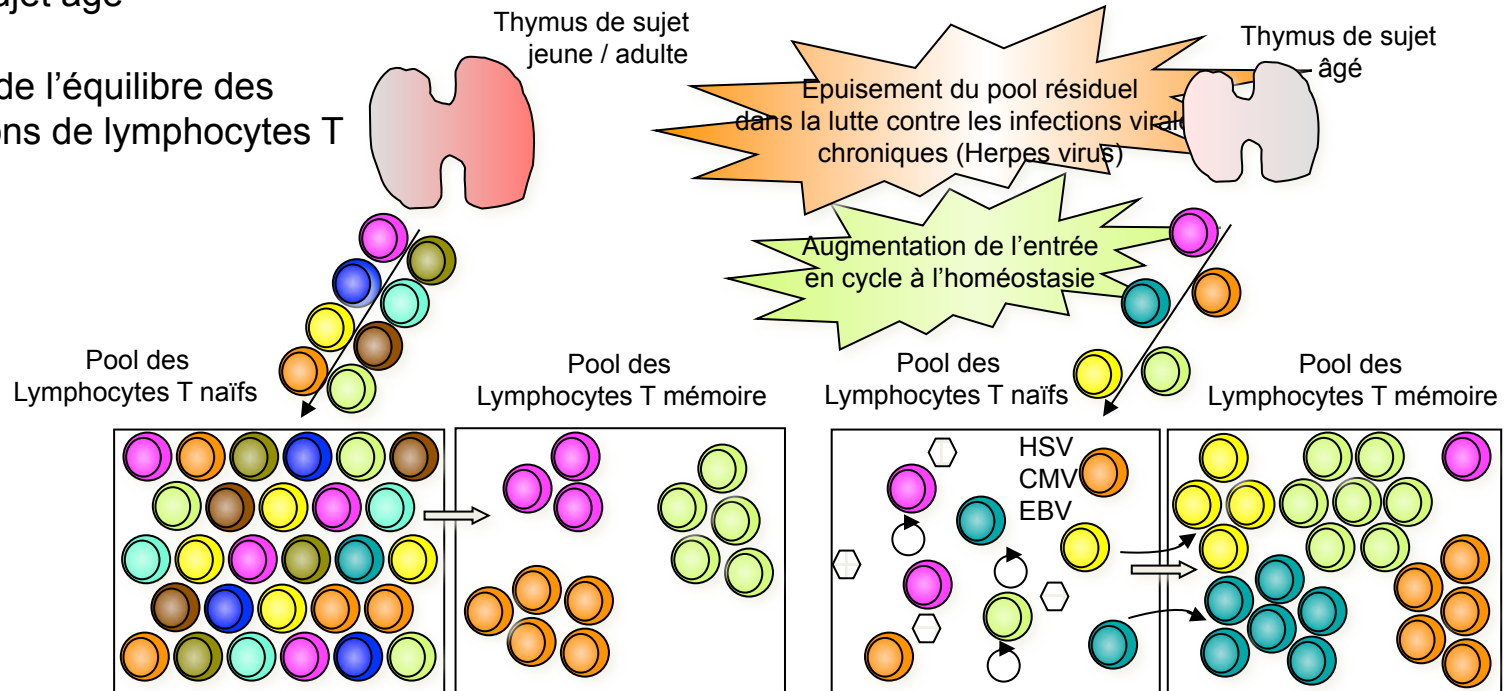


En 2050: >25 %
de la population européenne > 65 ans

Déficit dans la signalisation et la réponse des lymphocytes T



Rupture de l'équilibre des populations de lymphocytes T



Vaccination des personnes âgées: des pistes.

Plus grand nombre d'injections/rappels

« Nouvelles » voies d'immunisation

Nouveaux adjuvants palliant « intelligemment » aux défauts du système immunitaire vieillissant.

Ex.: MF59 = émulsion huileuse induisant le « priming » rapide des lymphocytes T CD4+ spécifiques des Ag Influenza (HA et Neu)

Induisant une mémoire B & T renforcée au delà de la souche virale utilisée

Pour le vaccin. Elargissement du répertoire d'épitopes B reconnus sur HA et Neu. (O'Hagan et coll. 2011. MF59 adjuvant: the best insurance against influenza strain diversity. Expt. Rev. Vaccines, 10:447-462).

Evaluation du rôle des infections virales chroniques dans le vieillissement du système immunitaire et leur prévention (vaccinale ?)

Ciblage de microorganismes responsables de décès précoces: bactéries antibiorésistantes responsables de pneumonies: *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *A. baumannii*, etc...

Réalités microbiologiques

Diversité sérotypique:

- Complexité vaccinoologique
- Risques d'échappement

Immunisation contre les infections pneumococciques sévères: pneumonie, septicémie, méningite, otite aiguë

91 sérotypes capsulaires connus

Vaccins conjugués:

7 valences: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

23 valences: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14,
15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F

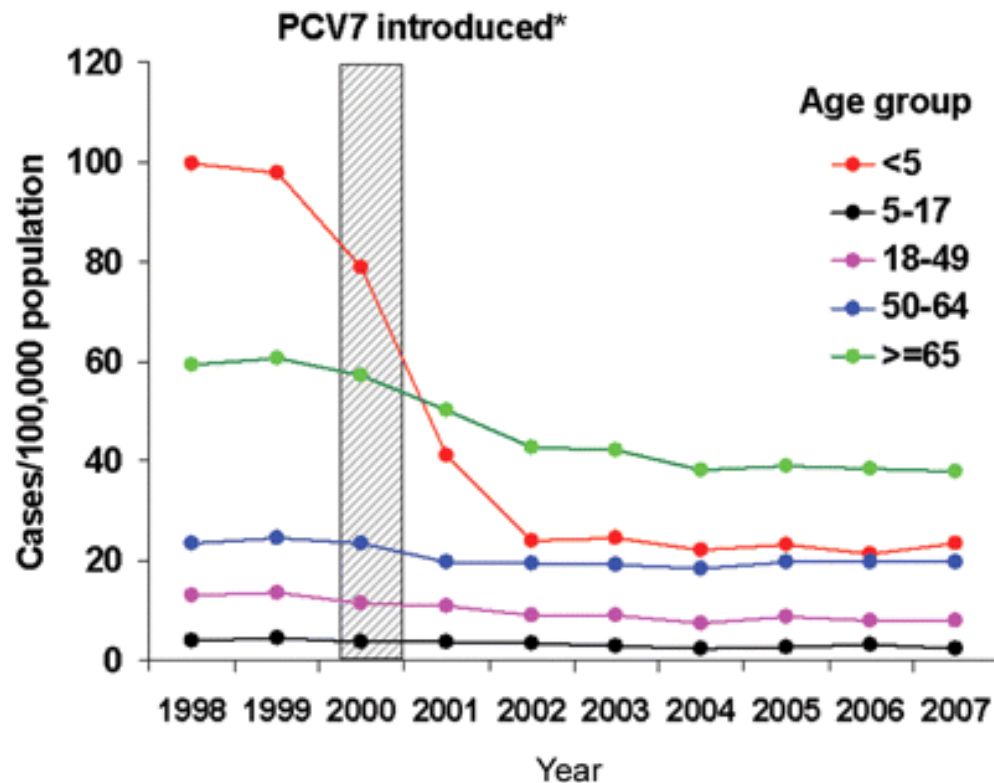
Anatoxine diphtérique. CRM197

Adsorption sur phosphate d'aluminium

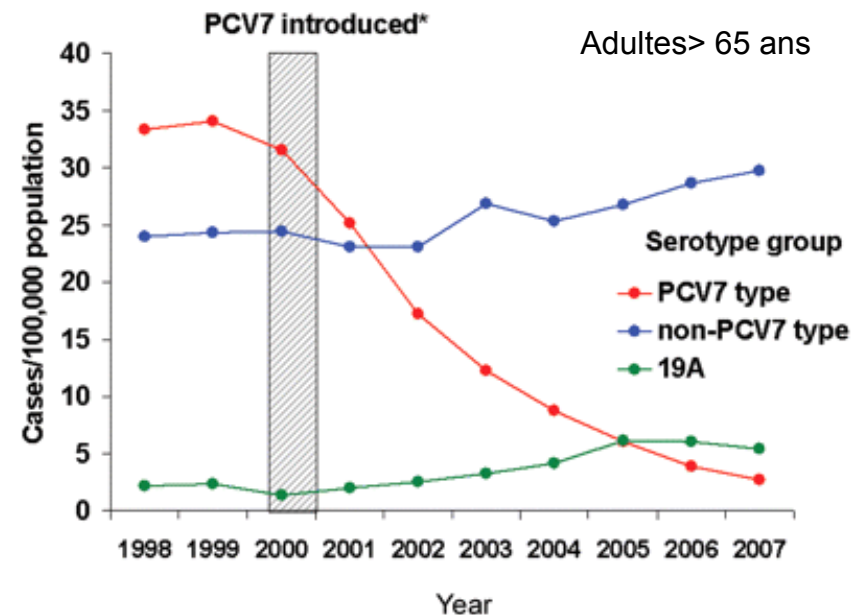
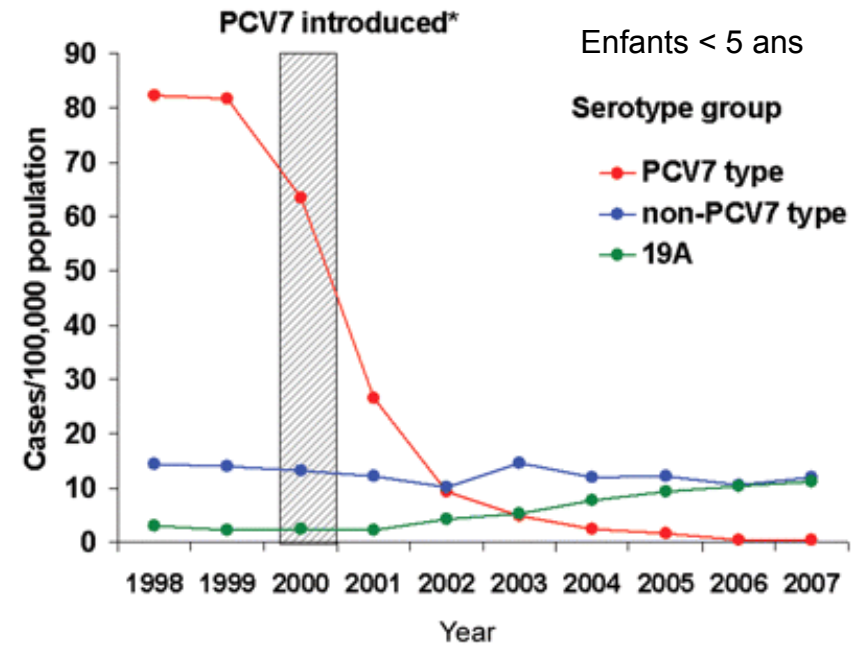
Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine

Tamara Pilishvili,¹ Catherine Lexau,⁸ Monica M. Farley,^{3,4} James Hadler,⁵ Lee H. Harrison,⁶ Nancy M. Bennett,⁷ Arthur Reingold,⁹ Ann Thomas,¹⁰ William Schaffner,¹¹ Allen S. Craig,¹² Philip J. Smith,² Bernard W. Beall,¹ Cynthia G. Whitney,¹ and Matthew R. Moore,¹ for the Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network*

JID 2010;201 (1 January)



Modification du taux d'incidence des infections pneumococciques Invasives, tous sérotypes confondus



Modification du taux d'incidence des infections pneumococciques Invasives, selon les sérotypes

Vaccine Escape Recombinants Emerge after Pneumococcal Vaccination in the United States

November 2007 | Volume 3 | Issue 11 | e168

Angela B. Brueggemann^{1*}, Rekha Pal², Derrick W. Crook³, Bernard Beall⁴

¹ Department of Zoology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, ² Department of Gastrointestinal Sciences, Christian Medical College, Vellore, India, ³ Nuffield Department of Clinical Laboratory Sciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, ⁴ Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, United States of America

Epidemics. 2010 June 1; 2(2): 80–84. doi:10.1016/j.epidem.2010.03.005.

Evidence that pneumococcal serotype replacement in Massachusetts following conjugate vaccination is now complete

William P. Hanage^{1,*}, Jonathan A. Finkelstein², Susan S. Huang³, Stephen I. Pelton⁴, Abbie E. Stevenson⁴, Ken Kleinman², Virginia L. Hinrichsen², and Christophe Fraser¹

¹Imperial College London, UK

²Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care, Boston, Massachusetts, USA

³University of California Irvine School of Medicine, California, USA

⁴Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

RESEARCH ARTICLE

High Levels of Recombination among *Streptococcus pneumoniae* Isolates from the Gambia

May/June 2011 | Volume 2 | Issue 3 | e00040-11

E. S. Donkor,^a C. J. Bishop,^b M. Antonio,^c B. Wren,^a and W. P. Hanage^{b*}

Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom^a; Department of Infectious Disease Epidemiology, Imperial College London, London, United Kingdom^b; and Bacterial Diseases Programme, Medical Research Council Laboratories (United Kingdom), Fajara, the Gambia^c

* Present address: Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA.

NOTES

Increasing Incidence of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 19A and Emergence of Two Vaccine Escape Recombinant ST695 Strains in Liguria, Italy, 7 Years after Implementation of the 7-Valent Conjugated Vaccine^V

Filippo Ansaldi,^{1,2*} Paola Canepa,¹ Daniela de Florentiis,¹ Roberto Bandettini,³
Paolo Durando,^{1,2} and Giancarlo Icardi^{1,2}

Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy¹; San Martino University Hospital, Genoa, Italy²; and I.R.C.C.S. Giannina Gaslini, Genoa, Italy³

Received 17 August 2010/Returned for modification 26 October 2010/Accepted 9 December 2010

Human Vaccines 7: Supplement, 211–216; January/February 2011; © 2011 Landes Bioscience

Epidemiological changes after PCV7 implementation in Italy Perspective for new vaccines

Filippo Ansaldi,^{1,2*} Daniela de Florentiis,¹ Paola Canepa,¹ Roberto Bandettini,³ Maria Cristina Diana,³ Mariano Martini,¹
Paolo Durando^{1,2} and Giancarlo Icardi^{1,2}

¹Department of Health Sciences; University of Genoa; ²San Martino University Hospital; ³I.R.C.C.S. Giannina Gaslini; Genoa, Italy

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, conjugate vaccine, 7-valent, 13-valent, 10-valent, surveillance, pneumococcal invasive disease, pneumococcal non-invasive disease

Vers une certaine "personnalisation" du vaccin ?

Les avancées des connaissances: génome humain, génétique, immunologie, bioinformatique permettent de mieux apprécier la diversité du risque individuel devant la maladie et poussent à une personnalisation de l'approche thérapeutique (ex.: personnalisation des biothérapies du cancer et des maladies inflammatoires).

La "**vaccinologie**" n'échappe pas à cette tendance:

- offre de vaccins diversifiés et de qualité croissante,
- augmentation exponentielle de la connaissance de marqueurs génétiques (multiplication des génomes humains séquencés, des SNIPs identifiés) qui accroît les capacités prédictives de **non-réponse**, ou de **sensibilité à des effets secondaires** d'individus au sein la population générale,

Notion de vaccin « **zéro défaut** » assurant la durabilité du concept d'exigence vaccinale universelle facilement battue en brèche sur ses défauts.

- investissement de « niches » Infectieuses ne concernant pas nécessairement l'ensemble des populations.

On voit ainsi apparaître des limites du " paradigme du 20^{ème} siècle", même si les efforts considérables consentis doivent être maintenus.

Pays ayant mis en place un programme national de vaccination contre le Rotavirus

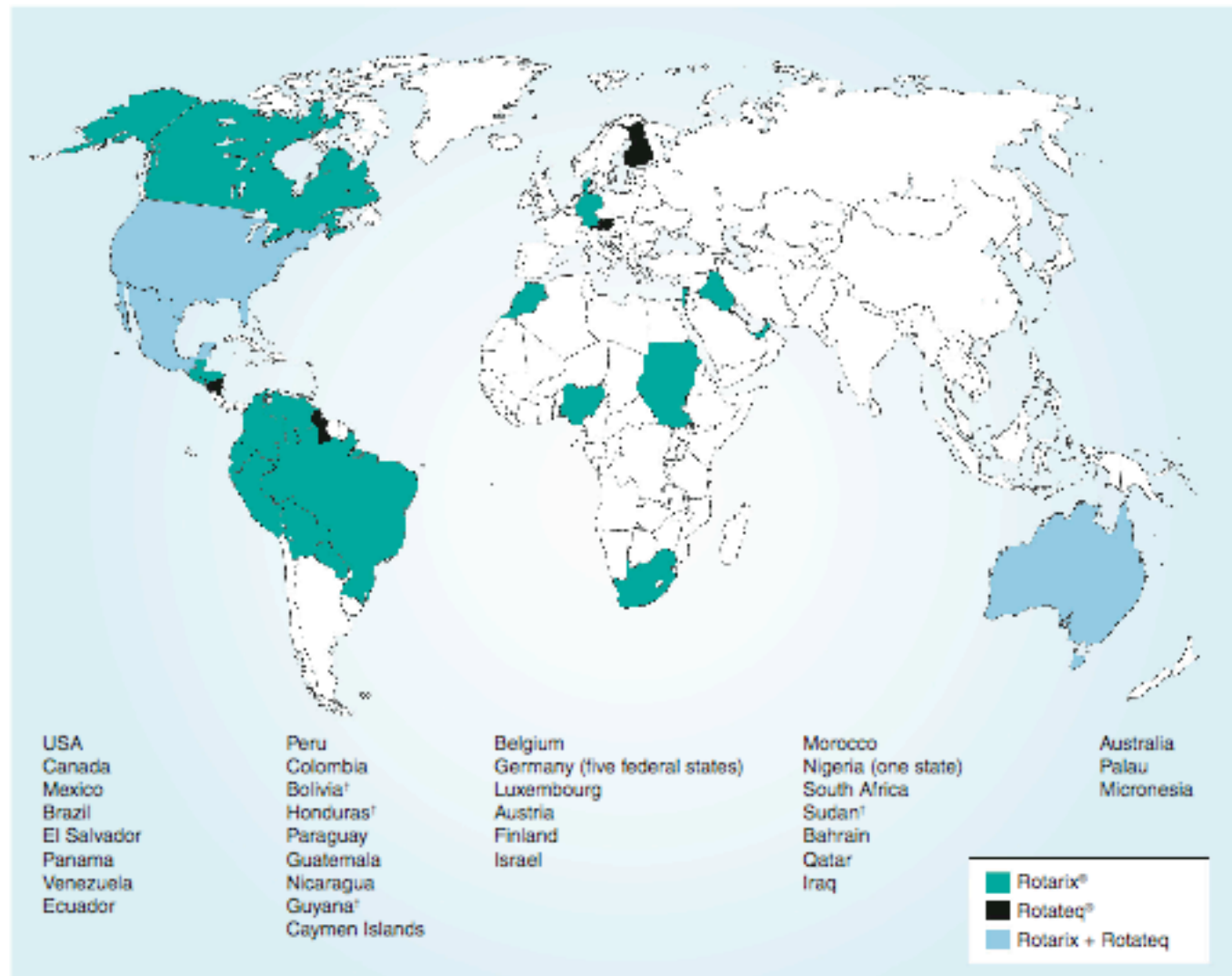


Figure 1. Countries with national or regional rotavirus immunization program (September 2011).

[†]Support by the Global Alliance for Vaccines and Immunizations.

Modified with permission from GlaxoSmithKline Biologicals [GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS, DATA ON FILE] using data from WHO/IVB [102].



AVIS

relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois

28 mai 2010

En conséquence,

- malgré :
 - l'incidence élevée des infections à rotavirus chez les nourrissons et les jeunes enfants et leurs conséquences sur le système de soins, surtout lors de la période hivernale ;
 - l'observation dans les pays développés, après mise en place d'une vaccination de masse contre le rotavirus des nourrissons âgés de moins de six mois, d'une réduction importante des hospitalisations secondaires aux infections à rotavirus et des infections nosocomiales liées à ce virus ;
- compte-tenu :
 - d'une part, de l'absence d'impact significatif attendu sur la mortalité liée aux diarrhées du nourrisson, du fait de la létalité très faible des infections à rotavirus en France ;
 - d'autre part, de la mise en évidence dans les deux vaccins disponibles sur le marché de la présence de matériel génétique de circovirus porcins ;
 - ainsi que de l'existence d'un signal en faveur d'une augmentation faible du risque d'invagination intestinale aiguë (IIA) dans les sept jours suivant l'administration de la première dose du vaccin monovalent et, pour le vaccin pentavalent, l'impossibilité actuelle d'éliminer un tel risque,

le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas actuellement la vaccination systématique contre le rotavirus des nourrissons âgés de moins de six mois.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande la poursuite de la mise en œuvre des mesures destinées à améliorer la prise en charge d'une gastro-entérite aiguë chez le nourrisson et les pratiques sur la réhydratation orale, comme indiqué dans l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France en décembre 2006, et préconise qu'une évaluation de ces actions soit menée.

Le CTV s'est réuni le 20 mai 2010 : 15 sur 20 membres qualifiés votant étaient présents, un conflit d'intérêt, le texte a été approuvé à l'unanimité soit 14 votes « pour ».

A la CsMT du 28 mai 2010 : 10 sur 19 membres qualifiées votant étaient présents, pas de conflit d'intérêt, le texte a été approuvé à l'unanimité soit 10 votes « pour ».

Question sur la "personnalisation"

Les contraintes financières croissantes de nos systèmes de santé rendent inacceptable le criblage génétique de la population à vacciner pour dépister les 1-5 % d'haplotypes possiblement prédictifs (encore peu connus) d'un échec total ou partiel d'une vaccination.

ROUGEOLE en France (InVS, 2008):

Parmi les cas de rougeole pour lesquels le statut vaccinal est renseigné (fiche de déclaration obligatoire),

88 % ne sont pas vaccinés

9 % ont reçu une seule dose

2 % ont reçu les deux doses conseillées.

C'est donc environ 2 % des vaccinés qui nécessiteraient un "personnalisation" (si disponible) pour adaptation du vaccin (si alternative disponible) ou du mode de vaccination (3 doses ?)

« Just as pharmacogenetics has suggested ways of designing drugs to minimize population variability, understanding mechanisms of immunogenetic variation may lead to new vaccines designed to specifically minimize immunogenetically-based vaccine failure »
(Spielberg SP. 1998. Curr. Opin. Pediatr., 10:201-202)

"En élaborant des méthodes de vaccination selon le profil des patients, nous devons pouvoir sortir de la voie empirique suivie depuis des décennies et sur laquelle repose la génération de vaccins dont nous disposons actuellement"
Claire-Anne Siegrist

C'est le vaccin qui doit s'adapter à la diversité, avec un degré de personnalisation pour certaines catégories de la population.

Paradigme vaccinal du 21^{ème} siècle

Poland GA. 2008. Expert. Opin. Biol. Ther., 8:1659-1667

Des vaccins nouveaux basés sur des approches de "vaccinonomique" prenant en compte diversité humaine et microbienne, simplification par l'utilisation de sous-unités assurant tolérance optimale, **protection croisée à travers les divers sérotypes**, réponses optimisées (humorales/cellulaires) par la définition d'une gamme d'épitopes immunogènes et protecteurs chez l'ensemble des individus.

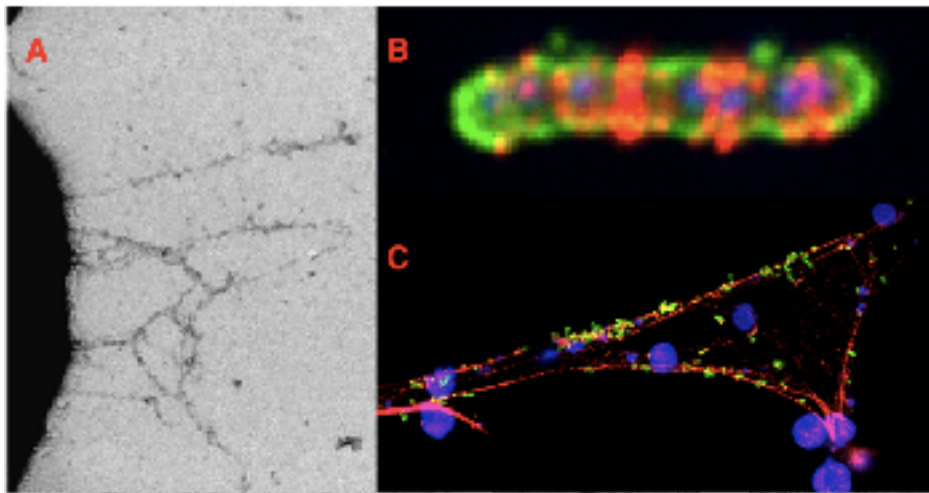
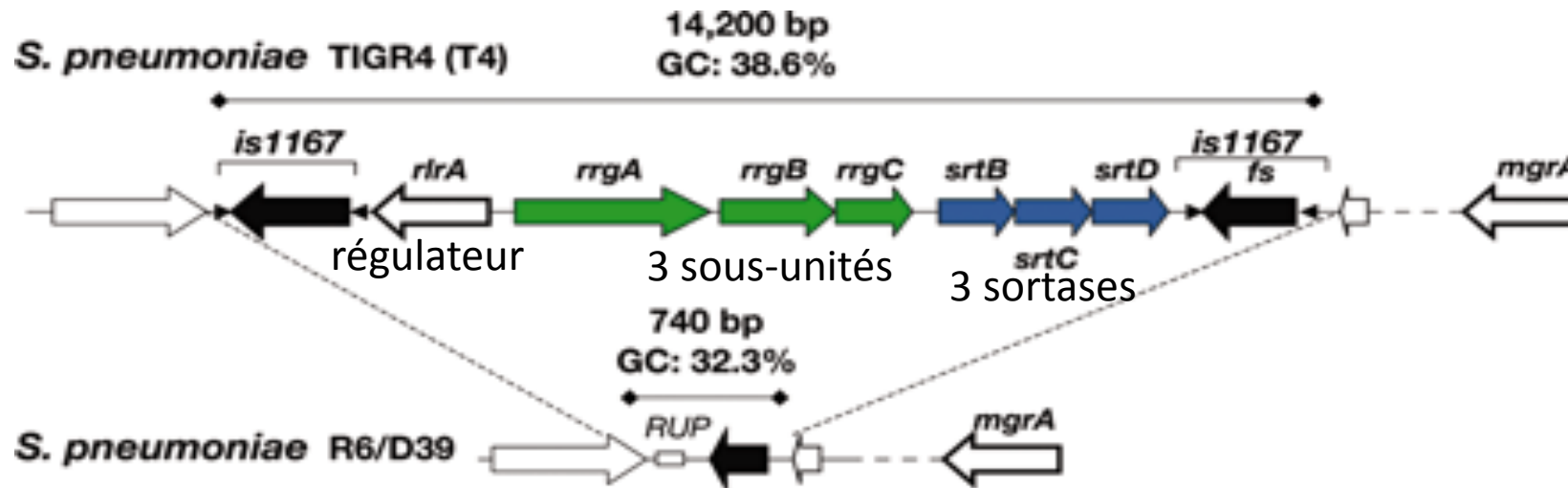
Aide d'adjuvants de nouvelle génération, rationnellement dessinés et calibrés.

Généralisation de la synthèse pour amener ces produits au degré de sécurité des médicaments.

Optimisation des voies d'administration par une meilleure connaissance de l'immunologie cutanée et muqueuse.

Des pili chez le pneumocoque...

S. pneumoniae a deux adhésines avec ancrage covalent LPXTGX. Elles sont codées par des îlots de pathogénicité retrouvés dans une grande variété d'isolats, en particulier invasifs, mais pas constamment... Le mieux étudié est le pilus Rlr.



- DAPI/nucléoïde
- Capsule
- Fimbriae

Barocchi M et coll. 2006. PNAS, 103:2857-2862
Nelson AL et coll. 2007. Mol. Microbiol., 66:
329-340

Un vaccin universel contre les infections systémiques à *E. coli* ?

Proceedings of the National Academy of Sciences

www.pnas.org

Published online before print May 3, 2010, doi: 10.1073/pnas.0915077107

PNAS May 18, 2010 vol. 107 no. 20 9072-9077

Identification of protective and broadly conserved vaccine antigens from the genome of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*

Daniilo Gomes Moriel¹, Isabella Bertoldi², Angela Spagnuolo³, Sara Marchi⁴, Roberto Rosini⁵, Barbara Nesta⁶, Ilaria Pastorello⁷, Vanja A. Mariani Corea⁸, Giulia Torricelli⁹, Elena Cartocci⁹, Silvana Savino⁹, Maria Scarselli⁹, Ulrich Dobrindt⁹, Jörg Hacker^{9,10}, Hervé Tettelin^{11,12}, Luke J. Tallon^{13,14}, Steven Sullivan^{15,16}, Lothar H. Wieler¹⁷, Christa Ewers¹⁸, Derek Pickard¹⁹, Gordon Dougan²⁰, Maria Rita Fontana²¹, Rino Rappelli^{22,1}, Mariagrazia Pizza²³, and Laura Serino^{24,1}

 Author Affiliations

MENACE DE PANDEMIE GRIPPALE VIRUS INFLUENZA

Différences antigéniques
dans:

Nucléoprotéine (NP)

Protéine de matrice (M1)



Types A, B, C

Type A

8 brins ARN -

8 protéines structurales

2 protéines non-structurales:

HA (hémagglutinine) = 16 sous-types

NA (neuraminidase) = 9 sous-groupes

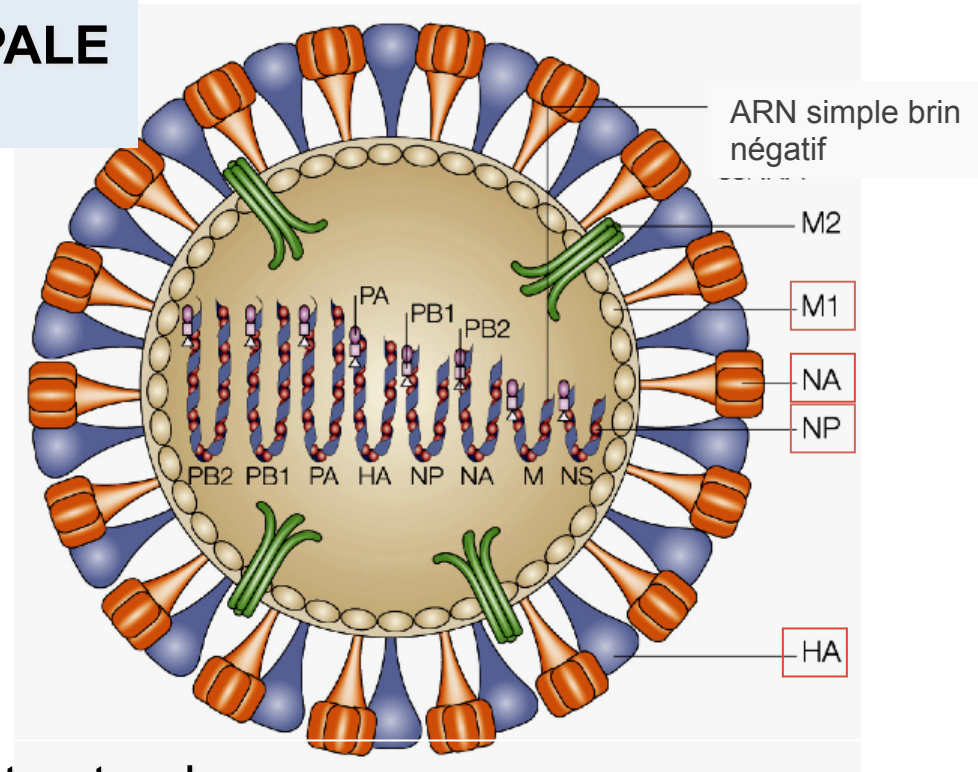
Toutes combinaisons possibles chez les virus aviaires (oiseaux aquatiques)

Seulement H1,2,3 / N1,2 chez l'homme

« Drift » antigénique = MUTATIONS modifiant partiellement HA et NA

« Shift » antigénique = REASSORTIMENT générant un nouveau variant

(HA nouvelle, AUCUNE immunité, +/-NA)



Un vaccin universel contre la grippe ?

A Broadly Neutralizing Human Monoclonal Antibody That Recognizes a Conserved, Novel Epitope on the Globular Head of the Influenza H1N1 Virus Hemagglutinin*J. Virol.* October 2011 85:10905-10908; published ahead of print 17 August 2011,

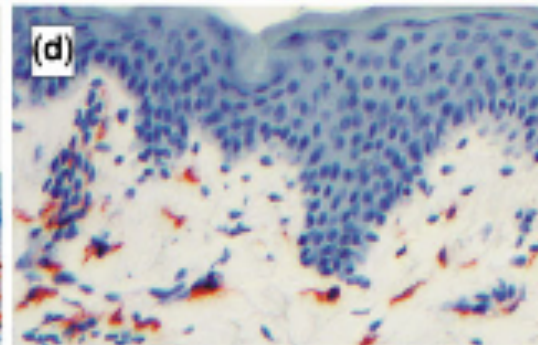
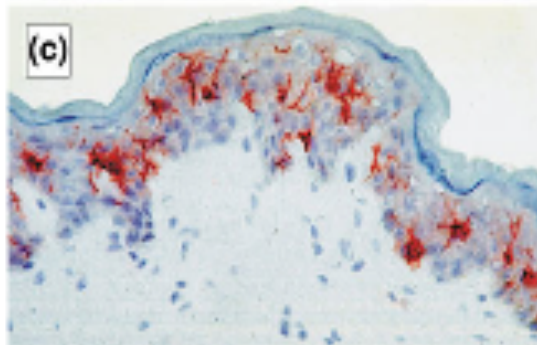
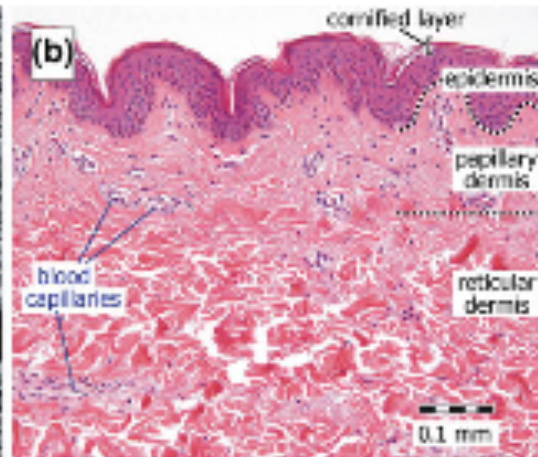
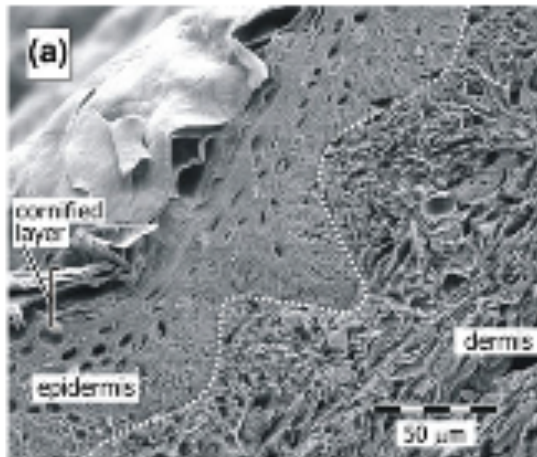
A Human Antibody Recognizing a Conserved Epitope of H5 Hemagglutinin Broadly Neutralizes Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 Viruses*J. Virol.* JVI.06665-11; published ahead of print 11 January 2012,

Journal of
Virology

Naturally Occurring Antibodies in Humans Can Neutralize a Variety of Influenza Virus Strains, Including H3, H1, H2, and H5

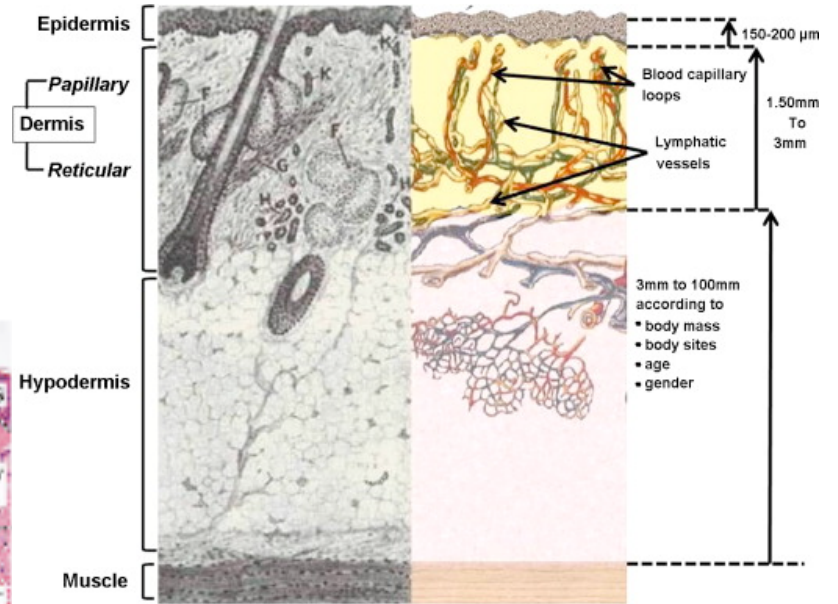
Nobuko Ohshima, Yoshitaka Iba, Ritsuko Kubota-Koketsu, Yoshizo Asano, Yoshinobu Okuno and Yoshikazu Kurosawa
J. Virol. 2011, 85(21):11048. DOI: 10.1128/JVI.05397-11.
Published Ahead of Print 24 August 2011.

Immunsation intradermique: une nouvelle jeunesse



Cellules de Langerhans
(épiderme)

Macrophages et DC
(derme)



Immunisation intradermique: une nouvelle jeunesse

Lambert PH, Laurent PE

Vaccine. 2008. 26:3097-3208

Intradermal vaccine delivery: will new delivery systems transform vaccine administration ?

Kiss EE, Winter G, Myschik J.

Vaccine 2012 Jan 11;30(3):523-38. Epub 2011 Nov 18.

Devices for intradermal vaccination.

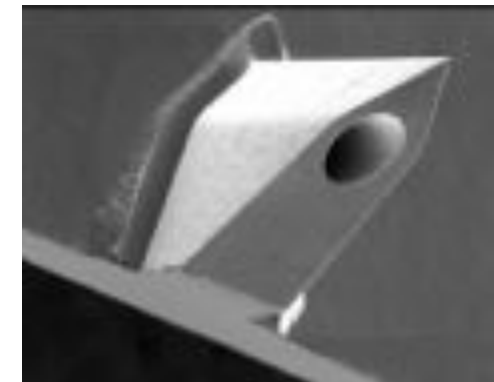
Teunissen MB, Haniffa M, Collin MP.

Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2012;351:25-76. Insight into the immunobiology of human skin and functional specialization of skin dendritic cell subsets to innovate intradermal vaccination design.

Combadiere B, Liard C.

Hum. Vaccin.

2011 Aug;7(8):811-27. Epub 2011 Aug 1. Transcutaneous and intradermal vaccination.



Designing the Next Generation of Vaccines for Global Public Health

Fabio Bagnoli, Barbara Baudner, Ravi P.N. Mishra, Erika Bartolini, Luigi Fiaschi, Paolo Mariotti,
Vincenzo Nardi-Dei, Phil Boucher, and Rino Rappuoli

OMICS: A Journal of Integrative Biology
Volume 15, Number 9, 2011
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/omi.2011.0012

Minireviews

The Top Five “Game Changers” in Vaccinology: Toward Rational and Directed Vaccine Development

Richard B. Kennedy^{1,2} and Gregory A. Poland^{1,2}

Nature Reviews Immunology | AOP, published online 4 November 2011; doi:10.1038/nri3085

PERSPECTIVES

SCIENCE AND SOCIETY

Vaccines for the twenty-first century society

Rino Rappuoli, Christian W. Mandl, Steven Black and Ennio De Gregorio

expectancy is above 80 years and, bearing in mind that predictions of a ceiling to life expectancy have been repeatedly wrong, we can extrapolate that it could reach 100 years in six decades². A major reason for the steady increase of life expectancy is greater control of infectious diseases — this has led to decreased early mortality (only one in four children used to reach the

Conception dirigée et rationnelle de nouveaux vaccins

Les « cinq piliers » de la "vaccinologie"

Immunogénomique

Séquençage de prochaine génération (NGS)

Omiques

Bioinformatique et analyse de données

Biologie systémique et « immunoprofiling »

Systems biology approach predicts immunogenicity of the yellow fever vaccine in humans

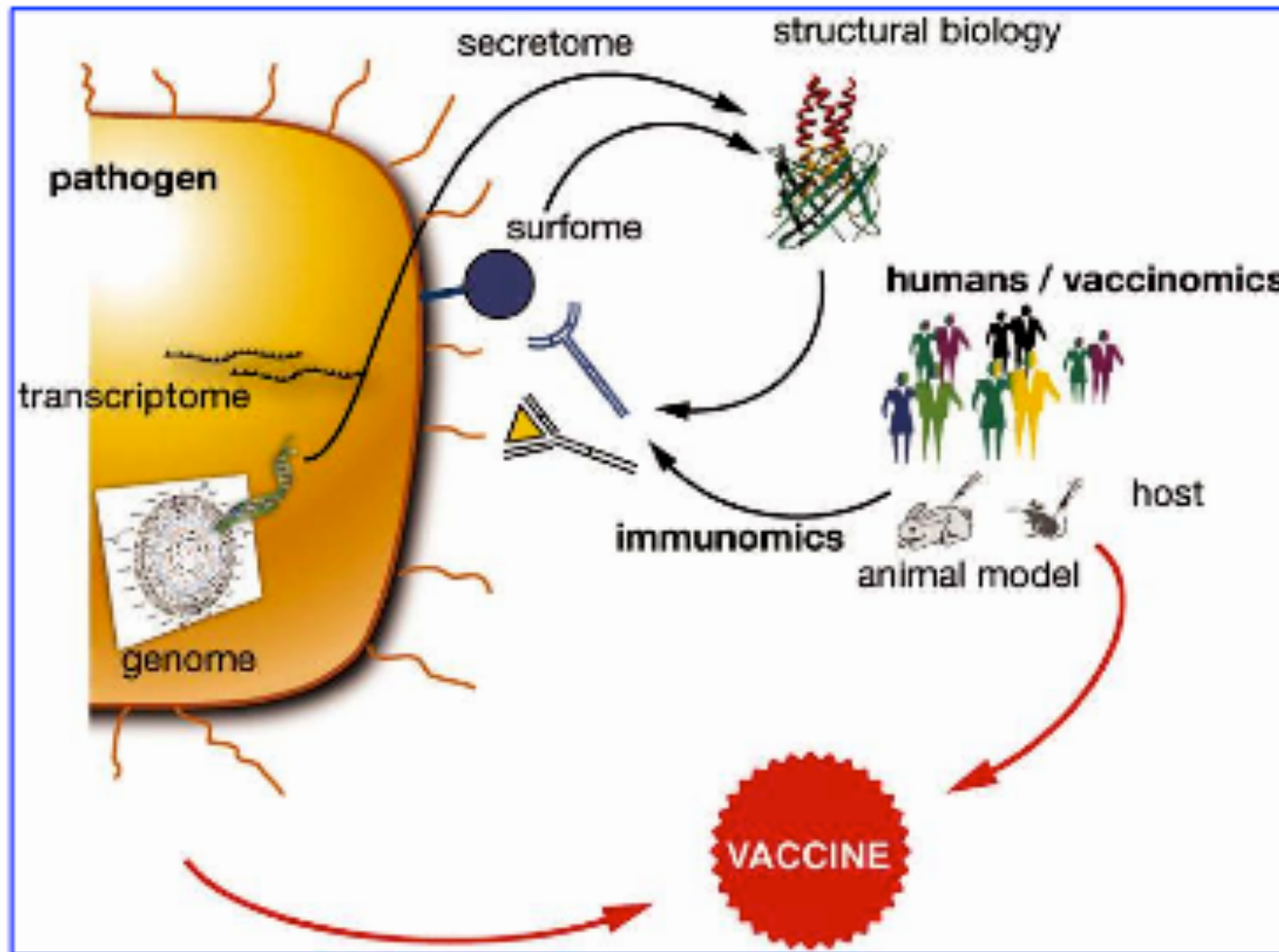
Troy D Querec^{1,8}, Rama S Akondy^{1,8}, Eva K Lee², Weiping Cao¹, Helder I Nakaya¹, Dirk Teuwen³, Ali Pirani⁴, Kim Gernert⁴, Jiusheng Deng¹, Bruz Marzolf⁵, Kathleen Kennedy⁵, Haiyan Wu⁵, Soumaya Bennouna¹, Herold Oluoch¹, Joseph Miller¹, Ricardo Z Vencio⁵, Mark Mulligan^{1,6}, Alan Aderem⁵, Rafi Ahmed¹ & Bali Pulendran^{1,7}

Identification de signatures prédictives

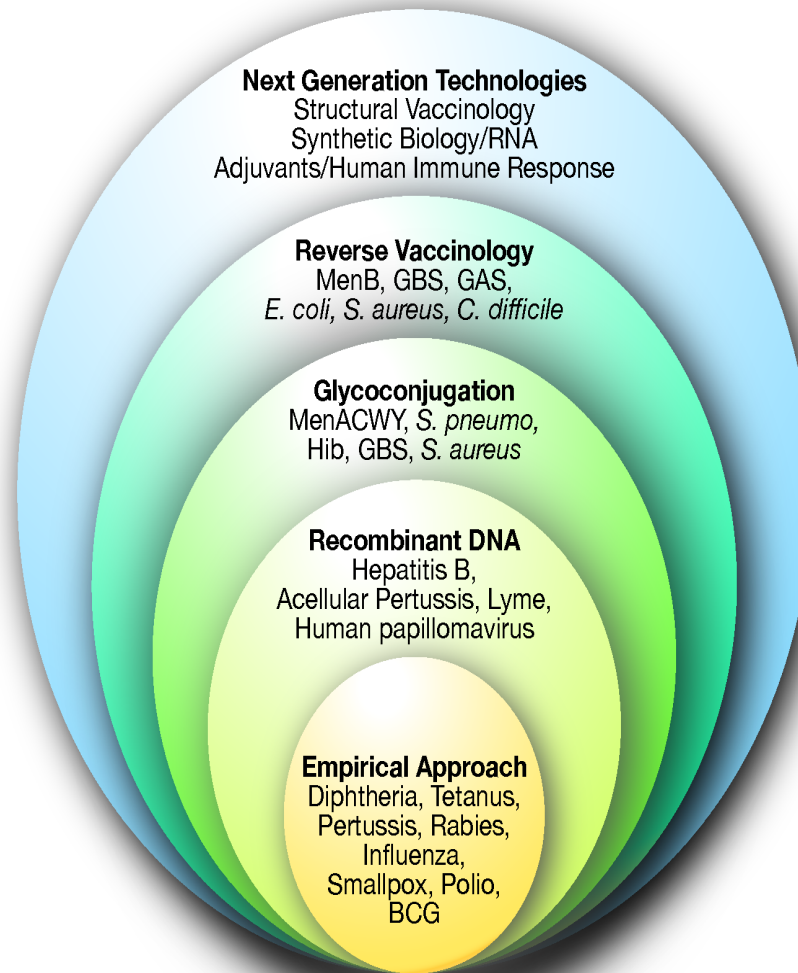
1 – De la production d'un taux neutralisant d'anticorps (activation de TNFRSF17).

2 – De la production d'une réponse CD8+ cytotoxique efficace (Activation de la sous-unité du complément C1QB ou implication de gènes de métabolisme du glucose (SLC16A5, SLC25A13, SLC39A11))

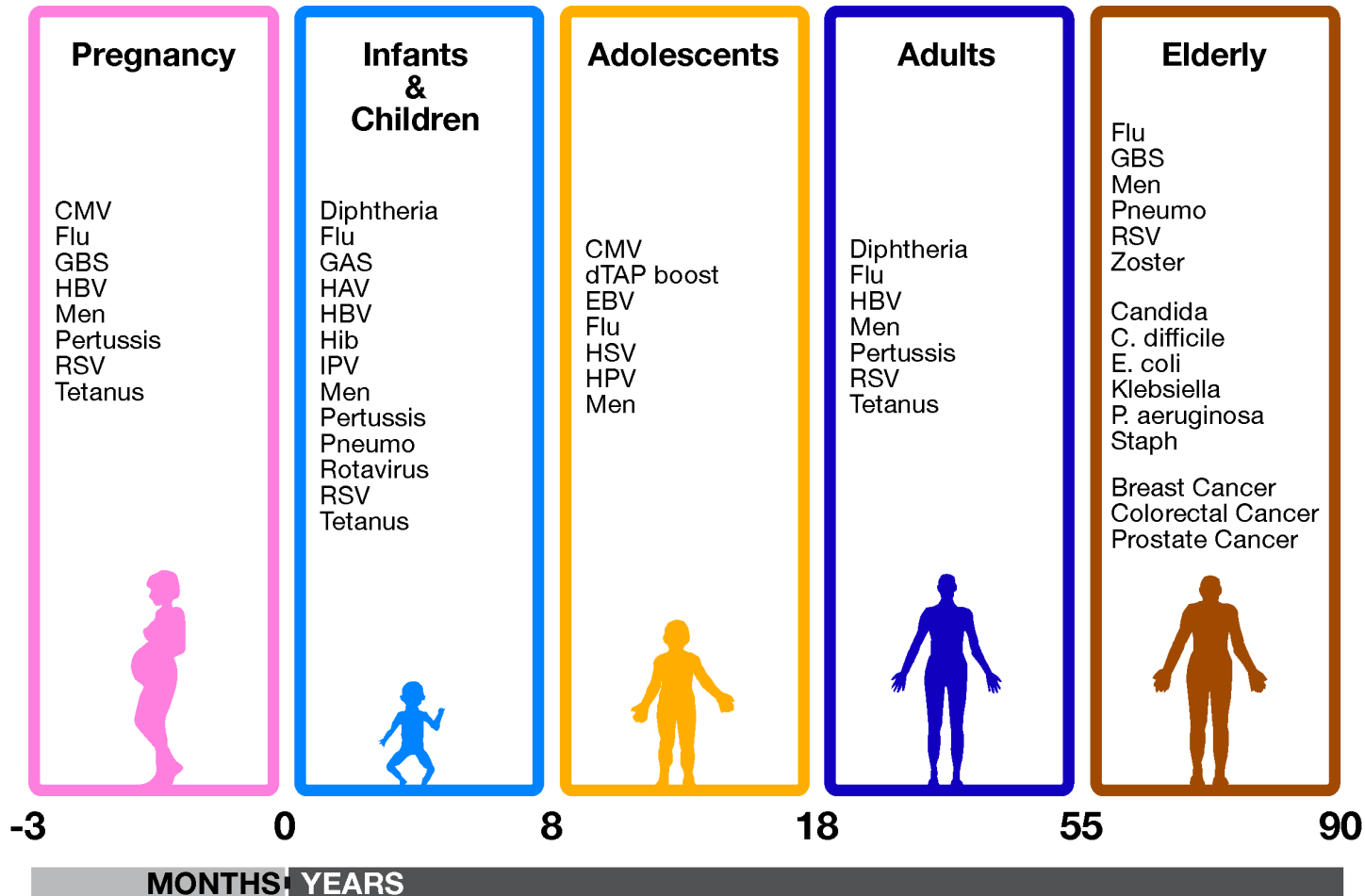
Conception des vaccins de prochaine génération



Durant les 30 dernières années nouveaux concepts et nouvelles technologies ont permis de revisiter la conception de vaccins

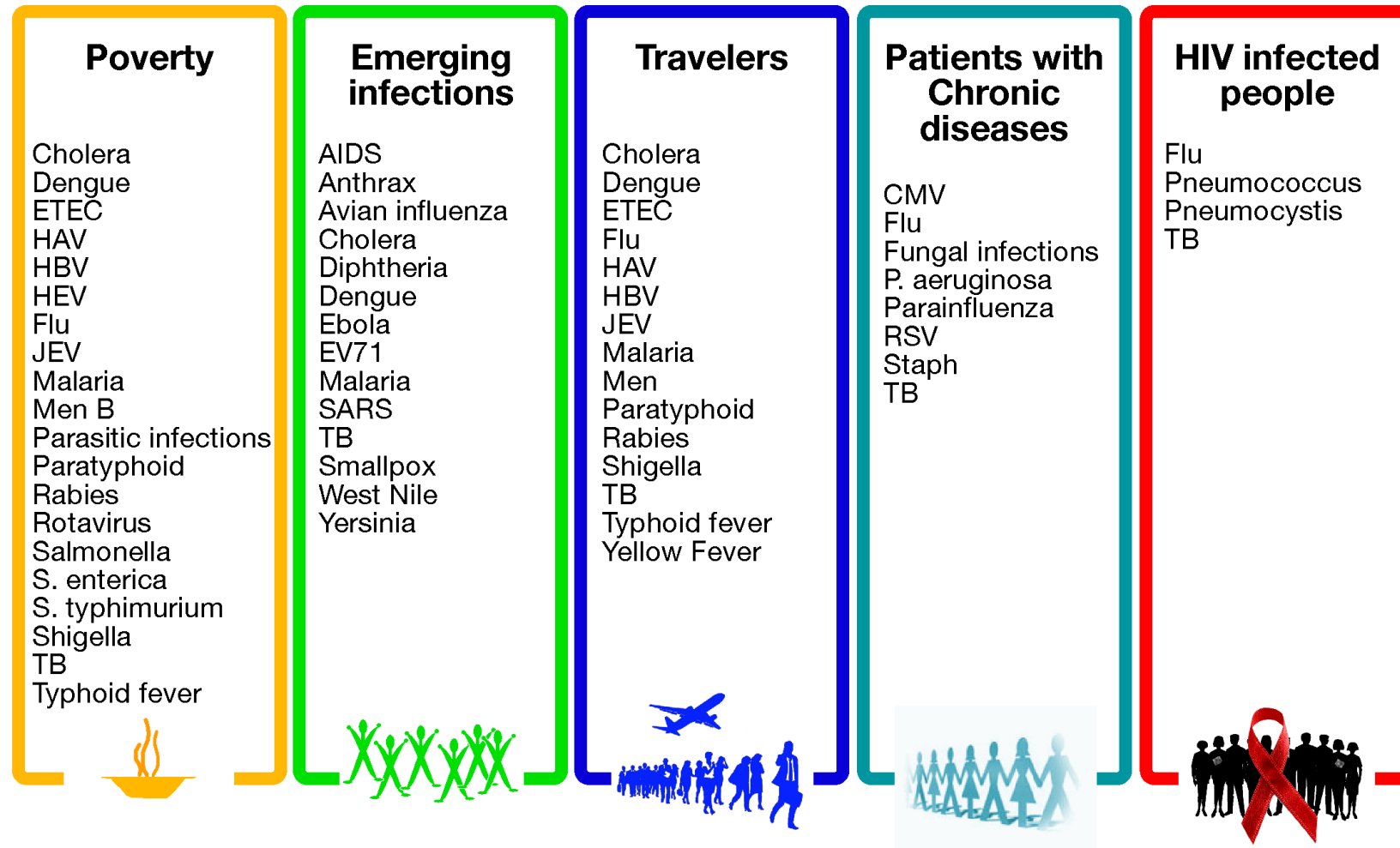


Des vaccins adaptés aux différentes tranches d'âge



Un autre aspect de la personnalisation...

Vaccins pour les régions pauvres, contre les maladies émergentes et pour certaines catégories de populations



Nouveaux paradigmes pour la prévention des maladies infectieuses négligées

La charge du développement des vaccins contre les maladies infectieuses négligées ne peut reposer uniquement sur l'industrie pharmaceutique occidentale (pas/peu de profits pour ces vaccins), et la charge de leur administration ne peut reposer uniquement sur les nations les nécessitant (pas de moyens suffisants pour permettre une couverture exhaustive, en particulier de la population pédiatrique - EPI/PEV).

Création d'une vraie capacité de Recherche & Développement des vaccins dans les pays émergents d'Asie et d'Amérique Latine.

Mécanismes « Push & Pull » créant un mouvement (irréversible ?)

1 - Soutiens par des organismes caritatifs (Rotary Club et éradication de la poliomyélite).

2 – Initiatives internationales de type Public-Private Partnership (PPP):

- Global Alliance for Vaccine Initiative (GAVI),
- Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria,
- Global Public Health Intelligence Network.

- Instituts (avec ou sans murs) dédiés au développement de vaccins pour les maladies infectieuses négligées: International Vaccine Institute (Séoul), Novartis Vaccine Institute for Global Health (Sienne), Sabin Vaccine Institute (Washington), Hilleman Laboratories (Indes = Merck + Wellcome Trust), Meningitis Vaccine Project (PATH + OMS).

3 - Soutien de la Bill & Melinda Gates Foundation à la distribution de vaccins aux populations qui les nécessitent (PATH) et à la recherche en vaccinologie (« Grand Challenge », FNIH-B&M Gates Foundation).

Et l'Europe ?

STOPENTERICS



Vaccination against *Shigella* and ETEC: novel antigens, novel approaches



- Funding scheme: Large scale project
- 60 months starting Nov. 1, 2010
- EC contribution: € 11,460,630
- Project web-site: <http://stopenterics.biomedtrain.eu>

STOPENTERICS

- **15 partners:**

- 6 EU member states (BE, FR, IT, NL, SE, UK)

- 3 associated countries (CH, IL, NO)

- 2 international co-operation partner countries from endemic areas of childhood bacterial diarrheal diseases (Bangladesh-ICDDR,B & Ghana-Noguchi Memorial Inst.)

- **Strengths:**

- Broad spectrum of expertise

- North/South partnership

- 2 pharmaceutical companies

- Novartis / Novartis Vaccine Institute for Global Health (NVGH)

- Sanofi Pasteur (SP)

- High standard training capacity focused on “developing vaccines against enteric diseases”

STOPENTERICS

- **Rational:**

Despite sustained efforts by expert groups, there is not yet a vaccine against ETEC and *Shigella*

- **Aims:**

To provide new solutions by supporting two paradigm switches:

1 - To break the dogma of serotype-specific protection

→ Optimization of already identified Ags belonging to this category (i.e. ETEC ST toxin)

→ Discovery of novel protein Ags (*Shigella* & ETEC) and use of outer membrane blebs (*Shigella*) to achieve serotype-independent cross protection

2 – To revisit the concept of production/conjugation of serotype-defining protective antigens (i.e.: to synthesize *Shigella* O-Ag) and possibly to combine them with the previous antigens and new adjuvants allowing production of high titers of protective Abs and efficient T cell responses.

Les vaccins ont représenté l'une des révolutions majeures dans l'histoire de l'humanité

Durant le 20^{ème} siècle, ils ont contrôlé la plupart des maladies infectieuses de l'enfance qui causaient des millions de décès.

Dans le courant du 21^{ème} siècle, les vaccins continueront à jouer un rôle tout aussi important dans la protection de la santé des populations.

- Grâce aux progrès scientifiques et technologiques ils prendront en compte les variations individuelles d'efficacité protectrice et de sensibilité à des effets secondaires "personnalisation au sein de la masse".

- En réponse à des changements sociétaux majeurs comme l'accroissement de l'espérance de vie, leur développement et leur utilisation vont répondre à de nouveaux paradigmes marqués par le ciblage sur des populations à risque (très jeune, très âgé, femme enceinte, patients immunodéprimés, cancer), par la réponse rapide aux émergences de nouveaux agents infectieux à potentiel pandémique et par la nécessité de protéger les populations les plus défavorisées afin de rompre le cercle vicieux infection-sous développement.