



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

CHAIRE DE MICROBIOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES  
Année académique 2019-2020

**Philippe SANSONETTI**

*Ultima Verba...*

Cours les mercredis de 16h à 17h30, suivis des séminaires  
Amphithéâtre Maurice Halbwachs

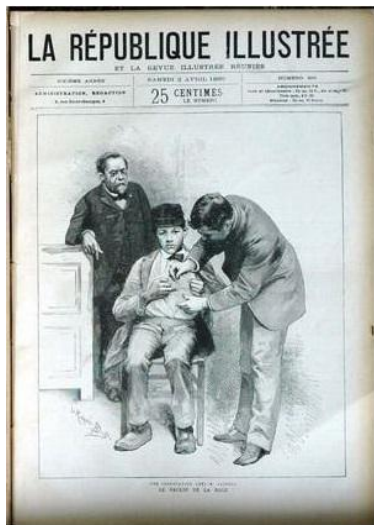
15 janvier 2019

Cours : Un monde sans vaccins ?

Séminaire : Un vaccin contre le SIDA : rêve ou (bientôt) réalité ?

Françoise BARRÉ-SINOUSI, *Institut Pasteur*

# Un monde sans vaccins ?



XIX<sup>ème</sup> siècle



XX<sup>ème</sup> siècle



XXI<sup>ème</sup> siècle

**Prof. Philippe Sansonetti**

Leçon # 5

Collège de France

15 janvier 2020



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—



INSTITUT PASTEUR

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

# A Microbes Sans Frontières, Vaccins Sans Frontières

## **Vaccination universelle = « success story »**

- Eradication variole (1979)
- Elimination / éradication (?) en cours de la poliomyélite
- Elimination dans de nombreux pays de diphtérie, tétanos, rage, formes sévères de tuberculose pédiatrique et leurs prolongements chez adulte, coqueluche, rougeole (?), oreillons, rubéole, hépatite B
- A venir des diarrhées à rotavirus et des infections à papillomavirus oncogènes (HPV-cancer du col cervical)
- Possible élimination d'un groupe d'infections bactériennes invasives mortelles chez les jeunes: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae b*
- Grâce à des partenariats publics-privés (PPP = Gouvernements, industrie du vaccin, ONGs, Fondations), un effort international sans précédent sous l'égide de l'OMS permet d'approcher **progressivement** des objectifs similaires dans régions à bas revenus

# Vaccination universelle: paradigme du 20<sup>ème</sup> siècle

## Forces / succès vaccination universelle =

Même vaccin, même dosage, même nombre de doses pour tous

Pari sur bon rapport efficacité-risque = **acceptabilité**

Peu de préoccupation niveau réponse individuelle...

Car obtention couverture exhaustive population

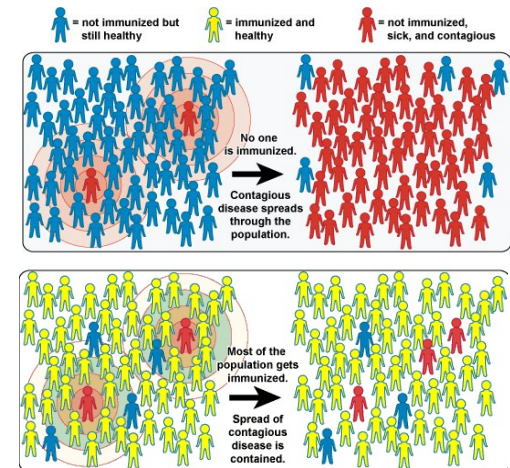
- réduit massivement nombre de cas individuels

- induit **immunité de groupe** réduisant portage du

pathogène, bloquant sa circulation, protégeant la minorité de sujets non-vaccinés et permettant d'envisager élimination de la maladie (voire éradication)

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

= **Meilleure intervention santé publique par son rapport coût-efficacité**



# Vaccination universelle: paradigme du 20<sup>ème</sup> siècle

## Exigences vaccination universelle = universalité...

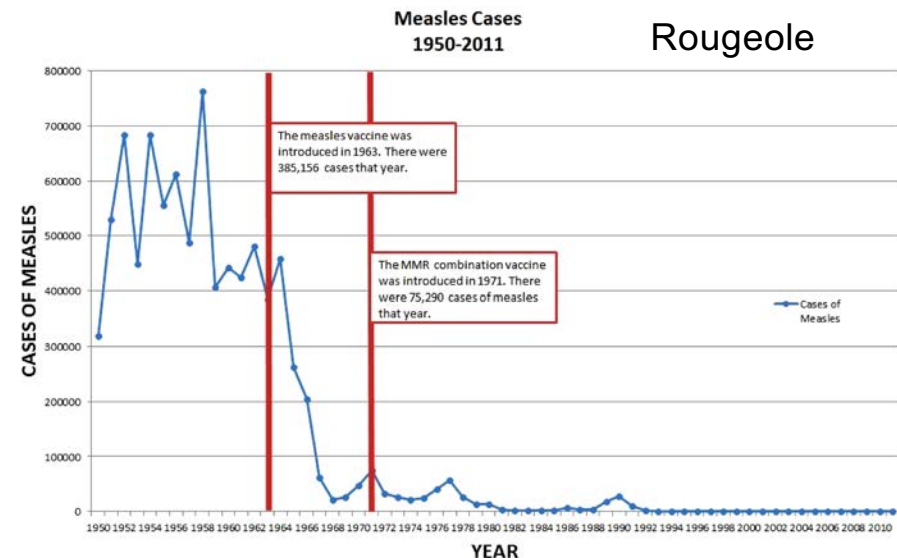
Couverture vaccinale théorique nécessaire au contrôle d'une maladie transmissible épidémique =  $(1 - 1/R_0)$

### Exemple de la rougeole

$R_0$  rougeole = 20 = 95% taux couverture exigé (Wallinga J et coll. 2005. PLoS Med.)

<95% = seuil épidémique

+ rappel...



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,, 2011)

# Vaccination universelle: paradigme du 20<sup>ème</sup> siècle

**Faiblesse vaccination universelle = nécessité universalité...**

**A l'encontre du mouvement sociétal et médical vers la personnalisation**

**Demande fréquente personnalisation des vaccins et de la vaccination...**

**Arguments rationnels pour personnalisation =**

- Risque individuel devant agent infectieux = variable
- Qualité réponse immunitaire individuelle au vaccin = variable
- Risque individuel devant effets secondaires possibles vaccins = variable

**Hétérogénéité réponse au vaccin ROR: polymorphismes dans système HLA:**

Association entre expression certaines molécules HLA classe 1 ou 2 et niveau production anticorps contre 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 expression haplotypes classe 1 B44 et B58 et réponse humorale plus faible à composante rougeole du ROR après deux doses

(Ovsyannikova IG et coll. 2007. Vaccine)



# Vaccination universelle: paradigme du 20<sup>ème</sup> siècle

*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.)*

Contraintes financières de nos systèmes de santé rendent inenvisageables criblage génétique population à vacciner pour dépister 1-5 % haplotypes possiblement prédictifs (encore peu connus) d'un échec total ou partiel d'une vaccination sans même parler d'haplotypes essentiellement inconnus sous-tendant susceptibilité individuelle à des effets secondaires  
Idem pour développement de vaccins personnalisés en regard de ces variations individuelles

= Remise en cause succès paradigme du 20<sup>ème</sup> siècle

Rapport coût-efficacité

Rapport bénéfice risque

# Vaccination universelle: paradigme du 20<sup>ème</sup> siècle

## ROUGEOLE en France (InVS, 2008)

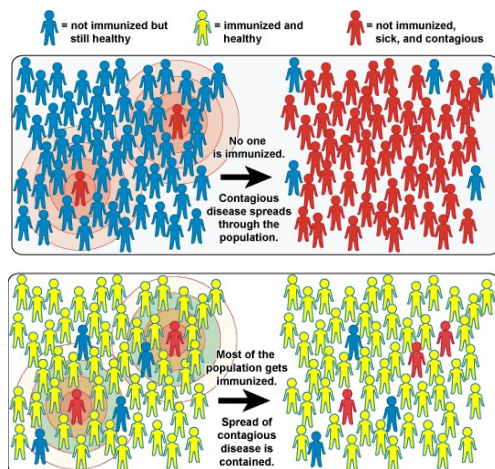
Parmi cas observés où statut vaccinal renseigné (fiche de déclaration obligatoire):

**88 %** ne sont pas vaccinés

**9 %** ont reçu une seule dose

**2 %** ont reçu les deux doses conseillées.

Environ 2 % des vaccinés nécessiteraient un "personnalisation" pour adaptation du vaccin (si alternative disponible) ou du mode de vaccination (3 doses ?)



Bénéfice Immunité de groupe !



# Vaccins de « 1<sup>ère</sup> génération »

Approche Jennerienne / Pasteurienne

ATTENUER / INACTIVER

ADMINISTRER

## MICROORGANISMES TUES

*Agent infectieux inactivé chimiquement ou physiquement*

Rage

Choléra, Coqueluche

Polio inactivé (Salk)

Grippe

## MICROORGANISMES VIVANTS ATTENUES

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

BCG = *Mycobacterium bovis* atténué, pas *M. tuberculosis*

Polio (Sabin)

Rougeole, oreillons, rubéole

Rotavirus



recueil de salive virulente



trépanation d'un lapin (anesthésié)



## Vaccins de « 2<sup>ème</sup> génération »

### VACCINS SOUS-UNITES

Portions » définies de l'agent infectieux, éventuellement inactivées

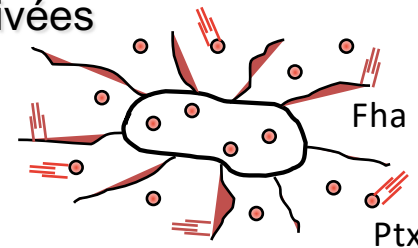
Anatoxine diphtérique et tétanique (historique)

Coqueluche (FHA, anatoxine PTx)

HBV (Ag HBs recombinant)

Virus-like particles (VLP) = HPV

(glycoprotéines recombinantes)



*B. pertussis*

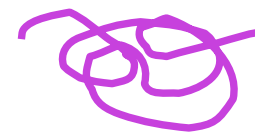
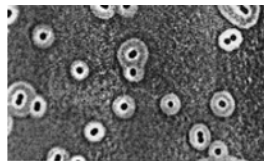
### VACCINS POLYOSIDIQUES CONJUGUES

Polyoside dominant, faiblement immunogène, surtout chez le jeune enfant, est couplé chimiquement à un « carrier » protéique

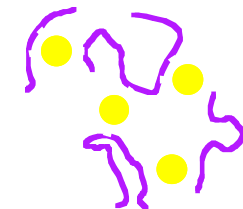
*Haemophilus influenzae* b

*S.pneumoniae* (7 / 13 / 23 sérotypes), *N.meningitidis* A, C / Y, W135

*S. typhi* (conjugué Vi)



Polyosides simples



Polyosides conjugués

**Simplification, meilleure tolérance, immunogénicité = nécessité d'adjuvants**

# Adjuvants

## **Sels d'aluminium**

Stimulent réponse humorale, adsorbent antigènes, retardent libération des antigènes

Réponse Th2, surtout IgG, mais aussi IgE

Faible réponse Th1 cellulaire

Pro-inflammatoires localement

## **Phosphate de calcium**

Moins pro-inflammatoire, faible adjuvantité

Réétudié récemment comme alternative, peu encourageant

## **Liposomes**

Emulsions de protéines dans des couches lipidiques = virosomes, ISCOM

Ralentissent la diffusion de l'antigène, mais effet adjuvant modeste

**Emulsions huile dans eau** = squalène = précurseur de la vitamine D (MF59), + Vit E (AS03)

Recrutement local cellules présentatrices d'antigènes, orientation humorale

Effet sur immunité cellulaire ?

Efficacité dans vaccination anti-grippale: augmente la réponse anticorps en titre

(dose-sparing), en reconnaissance d'antigènes éloignés (cross-clade)

**Saponine (QS21 = AS02)** = RTS,S (Palu) et Vaccin varicelle Zona (personnes âgées)

# Vaccins polyosidiques conjugués



Rachel Schneerson



John Robbins

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**

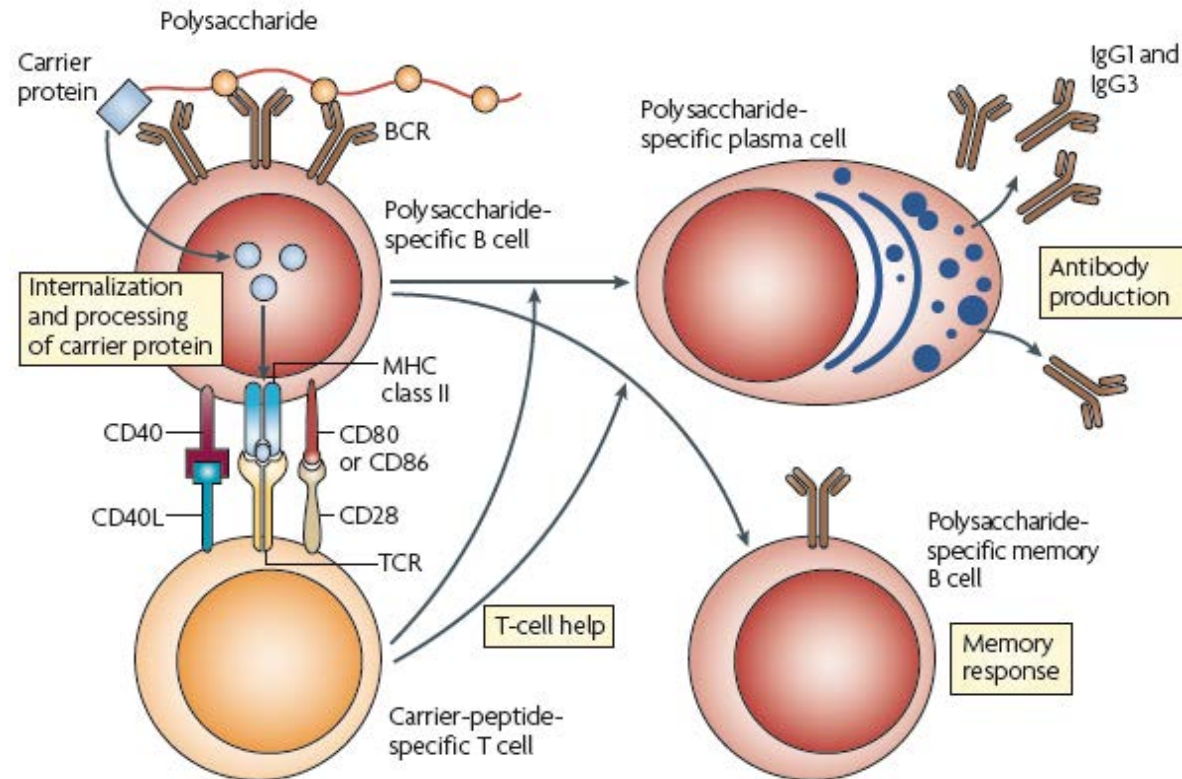
**John B. Robbins and Rachel Schneerson**

*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-

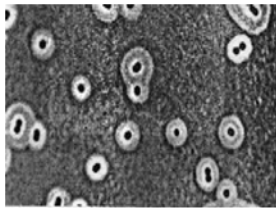
# Possibles mécanismes action



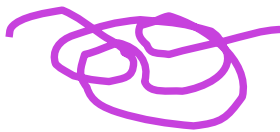
1. PS binds and cross-links the BCR.
2. Prot: **processed into peptides** in the specific PS B cells.
3. Peptide fragments **are presented to the carrier specific T cell**.
4. Stimulated CD4<sup>+</sup> T cell provide help for the production of both plasma cells and memory B cells

Nat Rev Immunol 9 213 (2009),  
ACS Chem Biol 8 1653 (2015)

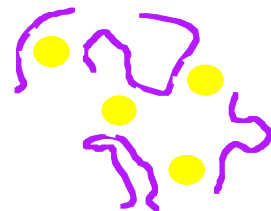
# Prévalence des infections pneumococquiques aux USA avant et après l'introduction des vaccins 7- puis 13-valents



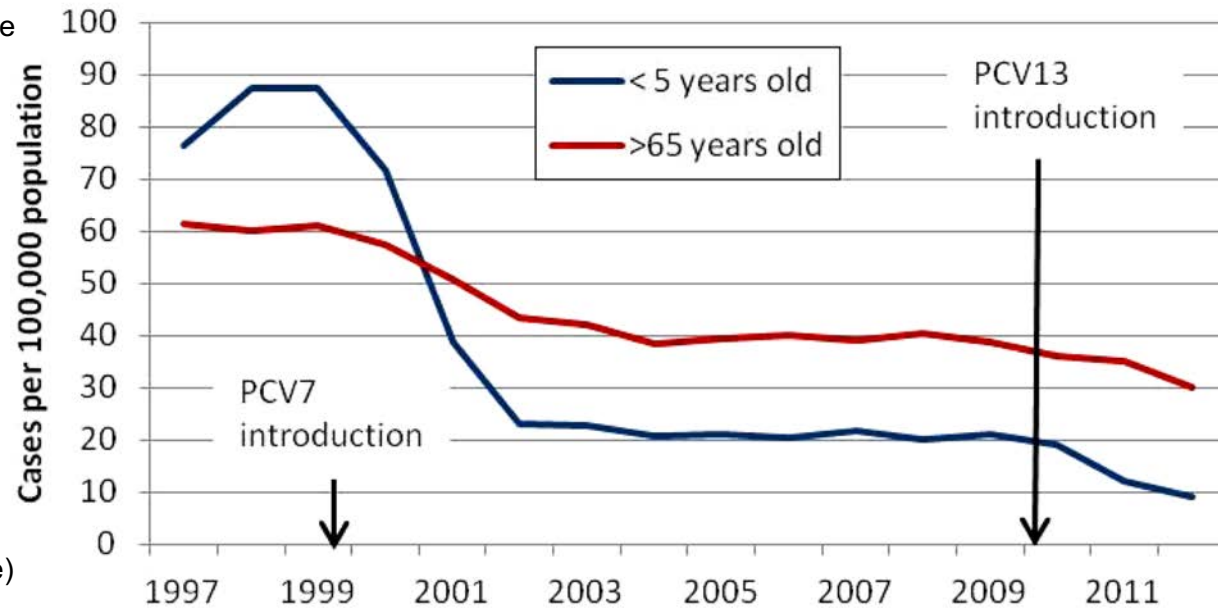
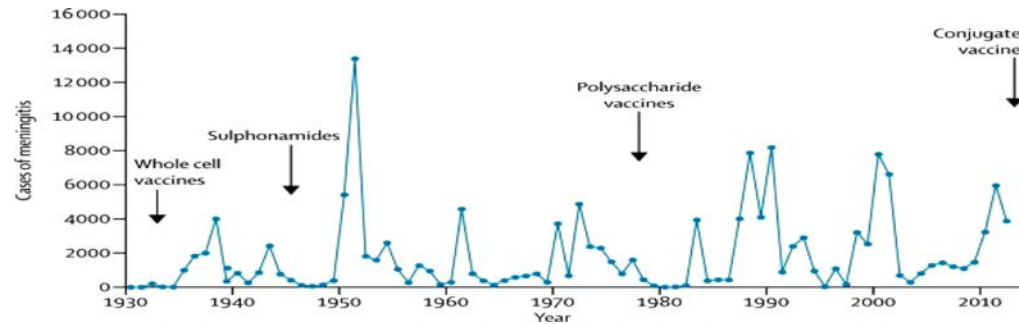
*S. pneumoniae*  
capsule polysidique



Vaccin polysidique

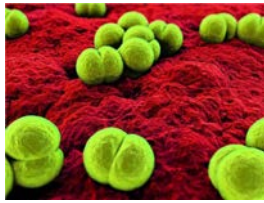


Vaccin polysidique  
conjugué ("carrier"  
protéique= anatoxine)

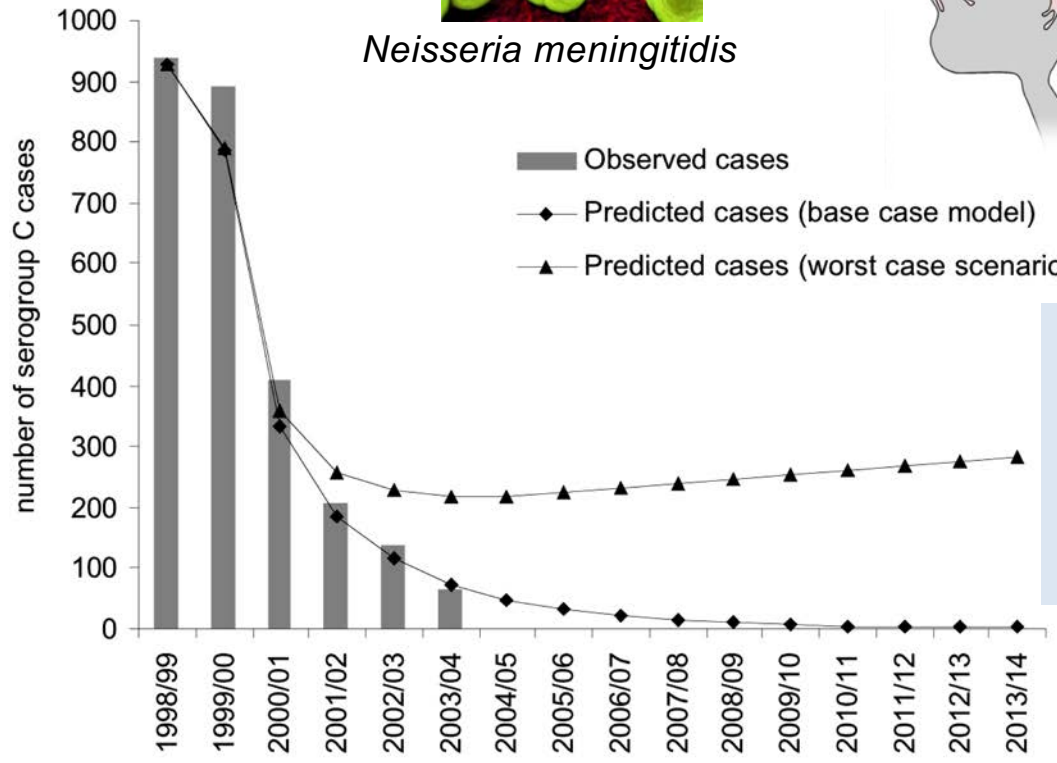
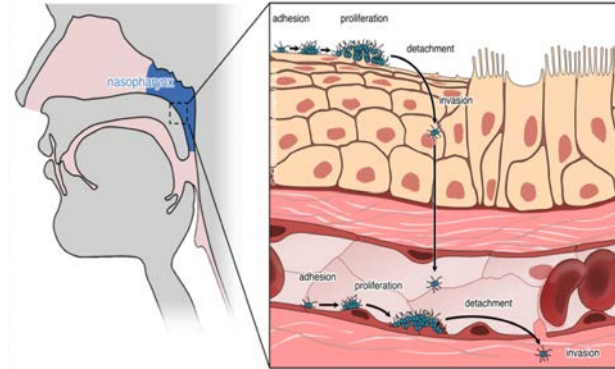




# Prévalence prédite et observée de méningites à méningocoque de sérotype C après vaccination globale (Royaume-Uni)

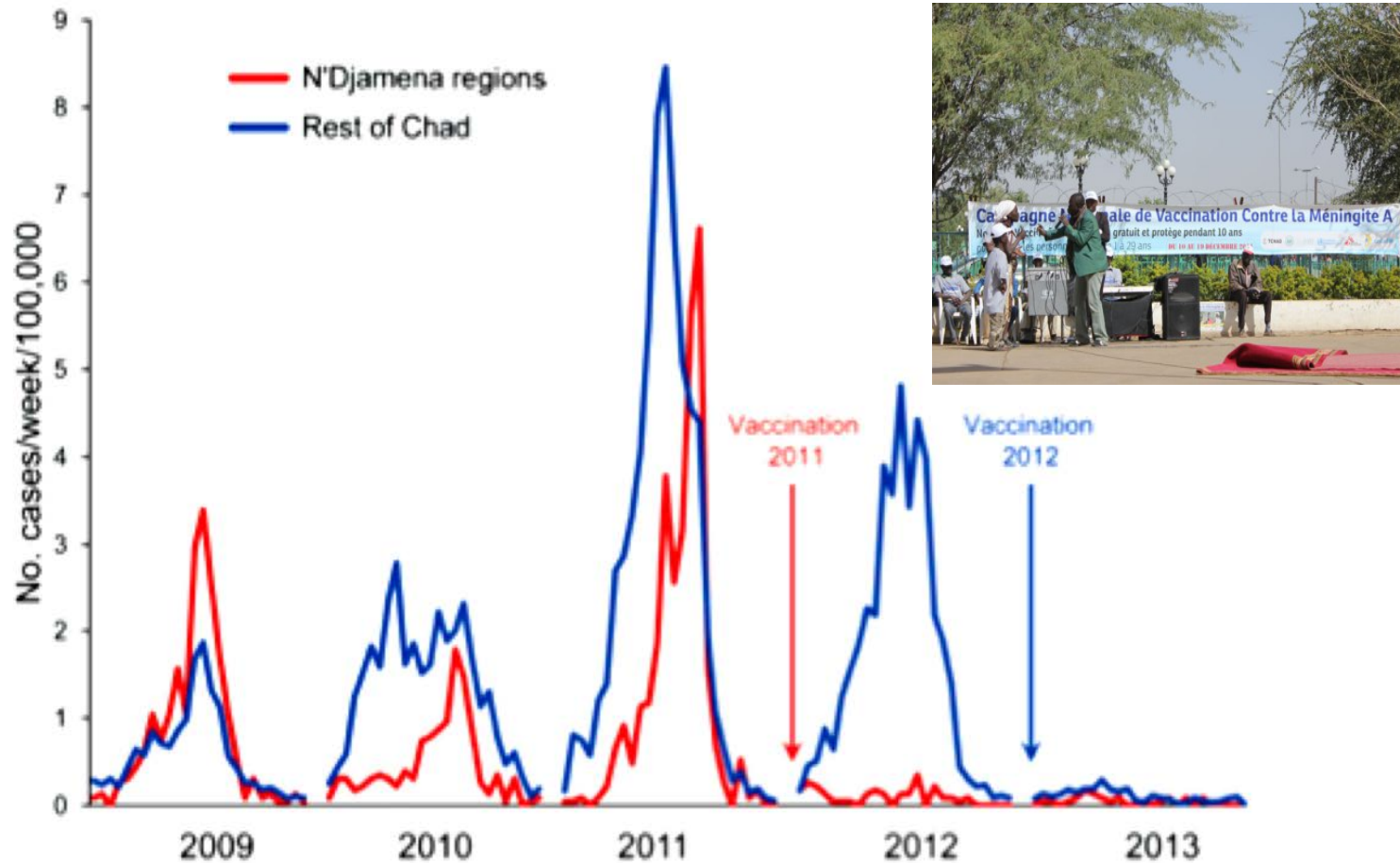


*Neisseria meningitidis*



Protection individuelle  
+  
Protection collective  
par blocage colonisation  
muqueuse donc arrêt  
circulation méningocoque

# Vaccination contre méningocoque A (PsA-TT), Tchad

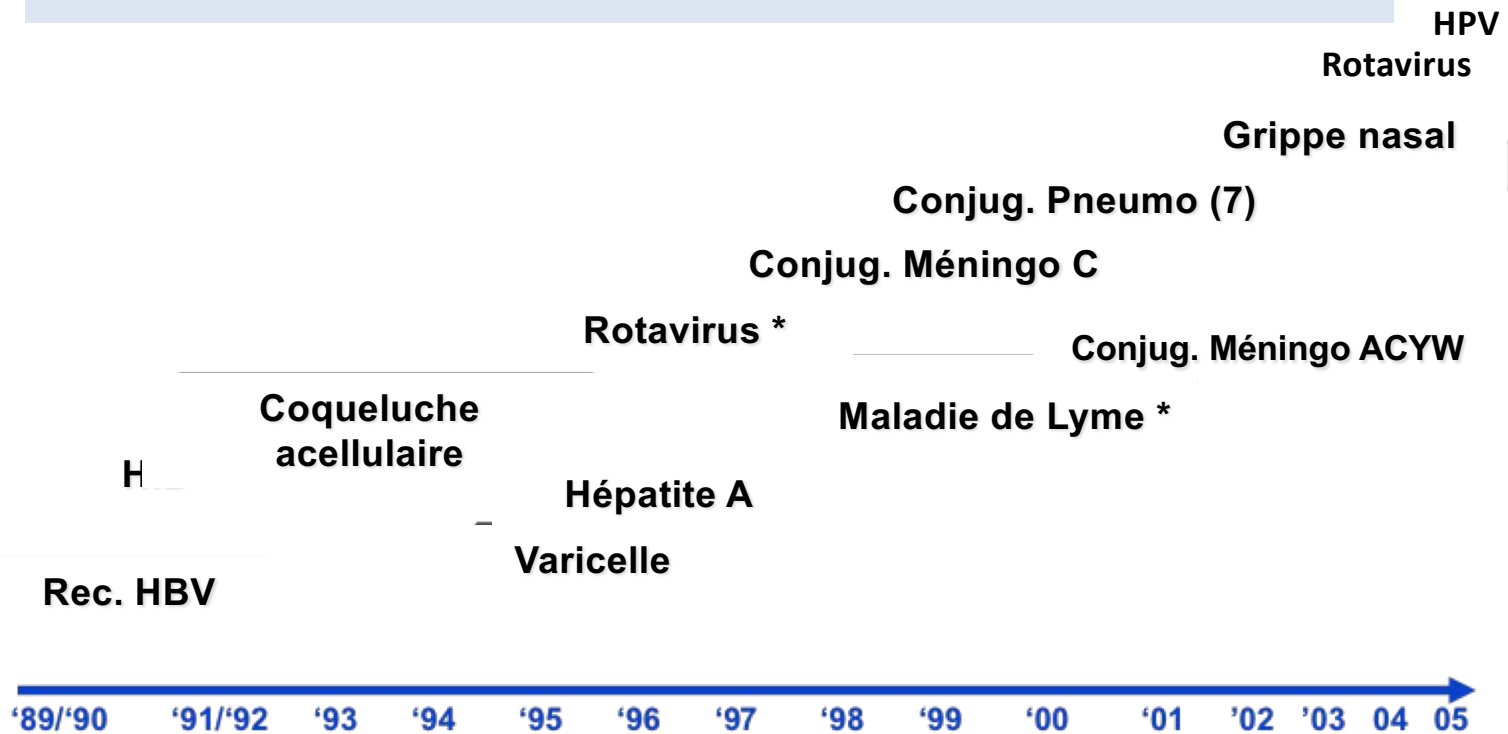


Daugla DM. 2013. Lancet

Gamougam K. 2015. Emerg Infect Dis

# Vaccins mis sur le marché dans les vingt dernières années

VRS ?



\* = Retiré

# Tensions sur le paradigme 20<sup>ème</sup> siècle: vaccination universelle nécessite adaptation et renforcement

**Inégalités demeurent** = persistance différences géographiques et économiques dans accès soins et prévention vaccinale. Extension pauvreté / précarité dans pays riches  
**= modèles incitation équité dans accès à vaccination**

**Population change:** vieillissement (espérance de vie en France x 2 au 20<sup>ème</sup> siècle)  
Personnes âgées = population la plus sensible aux infections et répondant le moins aux vaccins = **vaccins adaptés**

**Maladies changent:** extension du spectre de maladies prises en charge et « agressivité » des thérapeutiques  
= groupe croissant d'individus vulnérables (médecine périnatale, réanimation, traitements anti-cancéreux /hémopathies malignes, Transplantation = **vaccins adaptés**

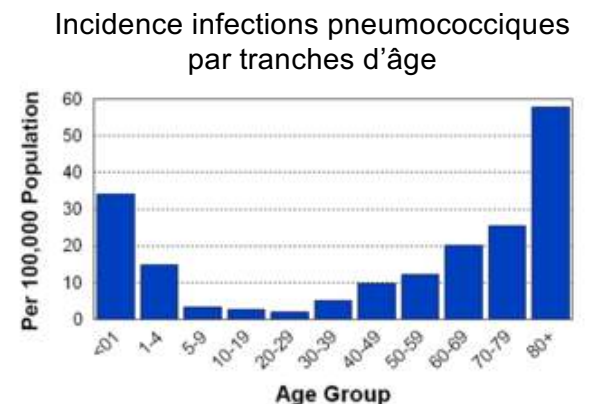
**Microbes changent:**

- Menace extension (multi)résistance aux antibiotiques «superbugs» = **vaccins dédiés**
- Echappement à certains vaccins = **vaccins adaptés**

**Comportements humains, écologie, agriculture, élevage, climat changent** = émergence soutenue nouvelles maladies infectieuses = **vaccins dédiés rapidement développés**

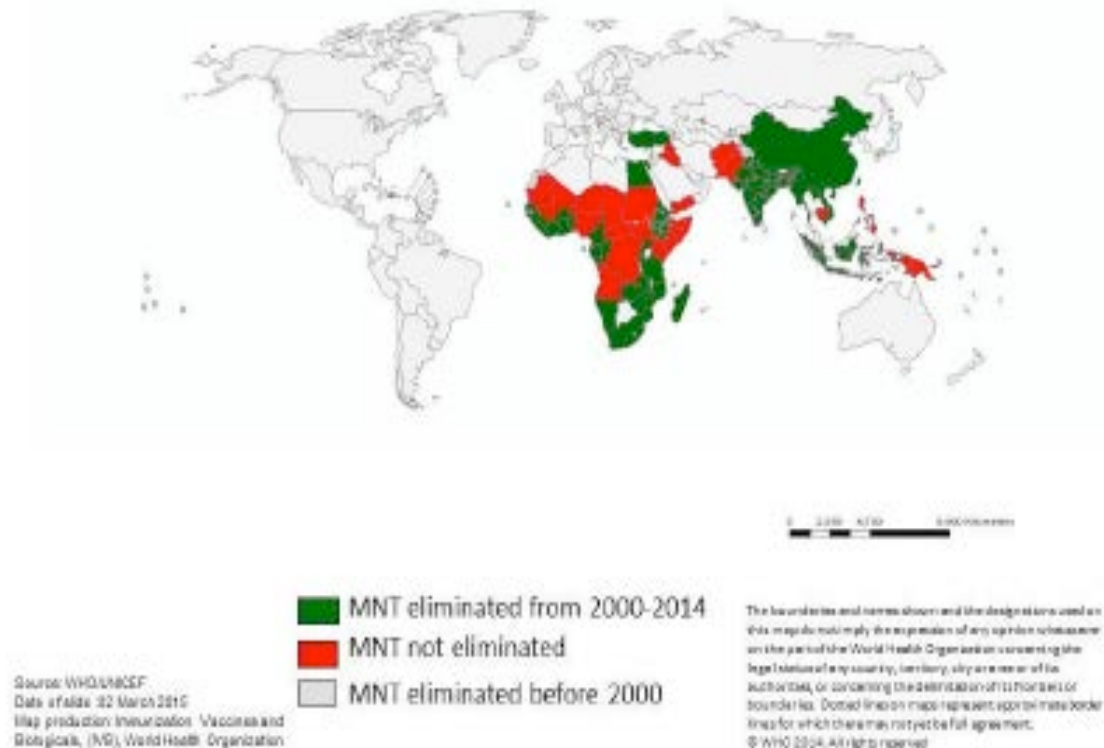
**Sociologie change: défiance croissante vis-à-vis politique et science** =

défiance vaccinale = risque retour maladies infectieuses (rougeole > coqueluche > diphtérie)



Extension du modèle aux pays à bas revenus: retards sur les objectifs...

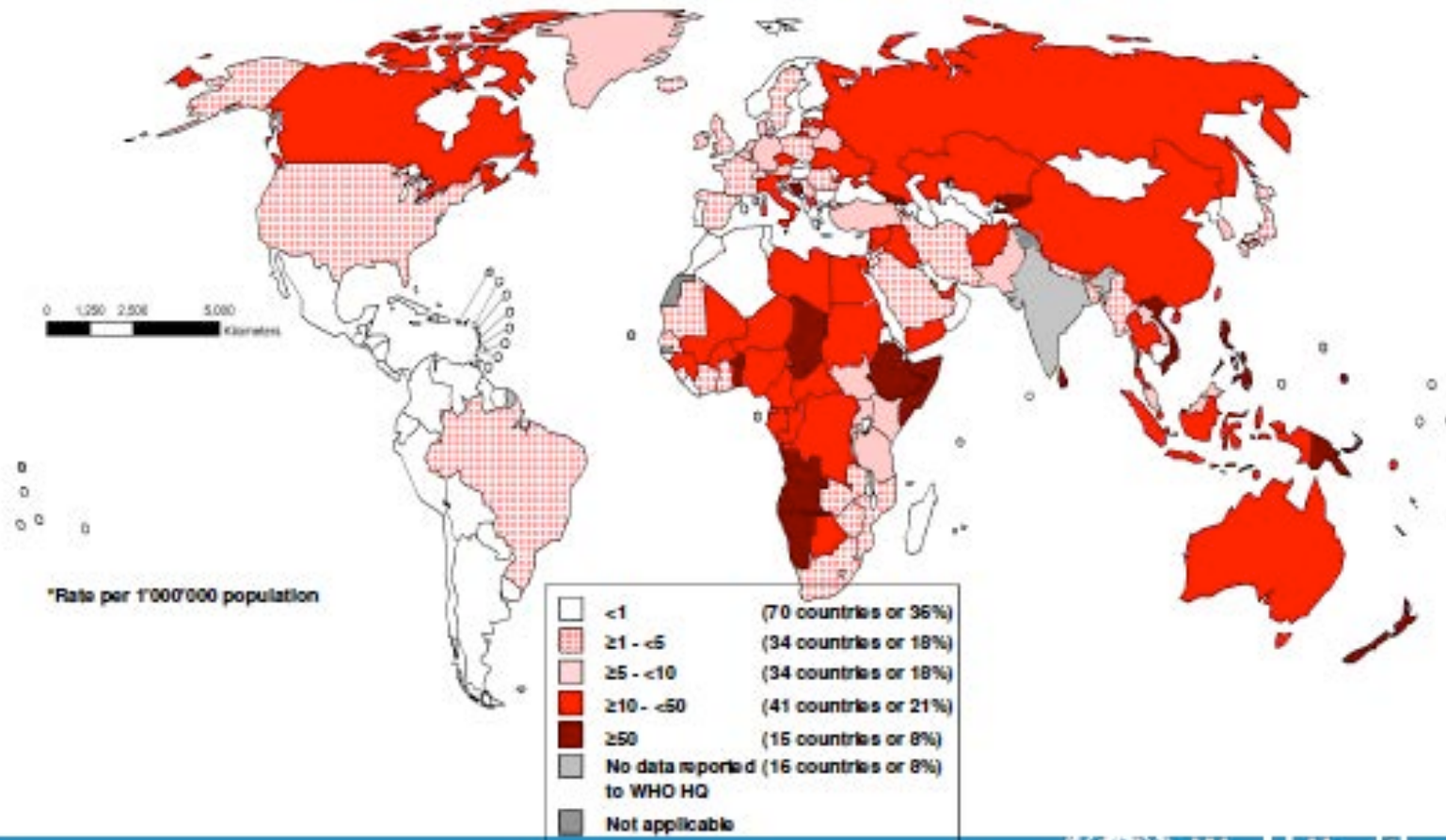
## 32 pays n'ont pas encore éliminé le tétanos maternel et néonatal en 2014





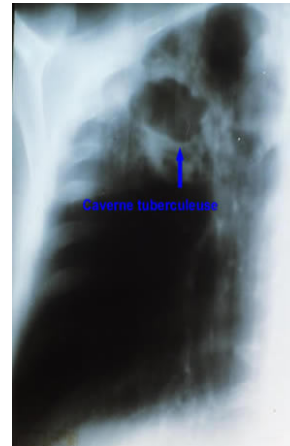
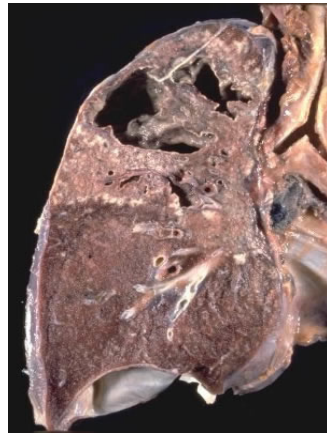
Extension du modèle aux pays à bas revenus:  
retards sur les objectifs...

## Taux d'incidence rapporté de la rougeole\*, février 2014 – janvier 2015





# Un échec (partiel) de la vaccination universelle: tuberculose & BCG



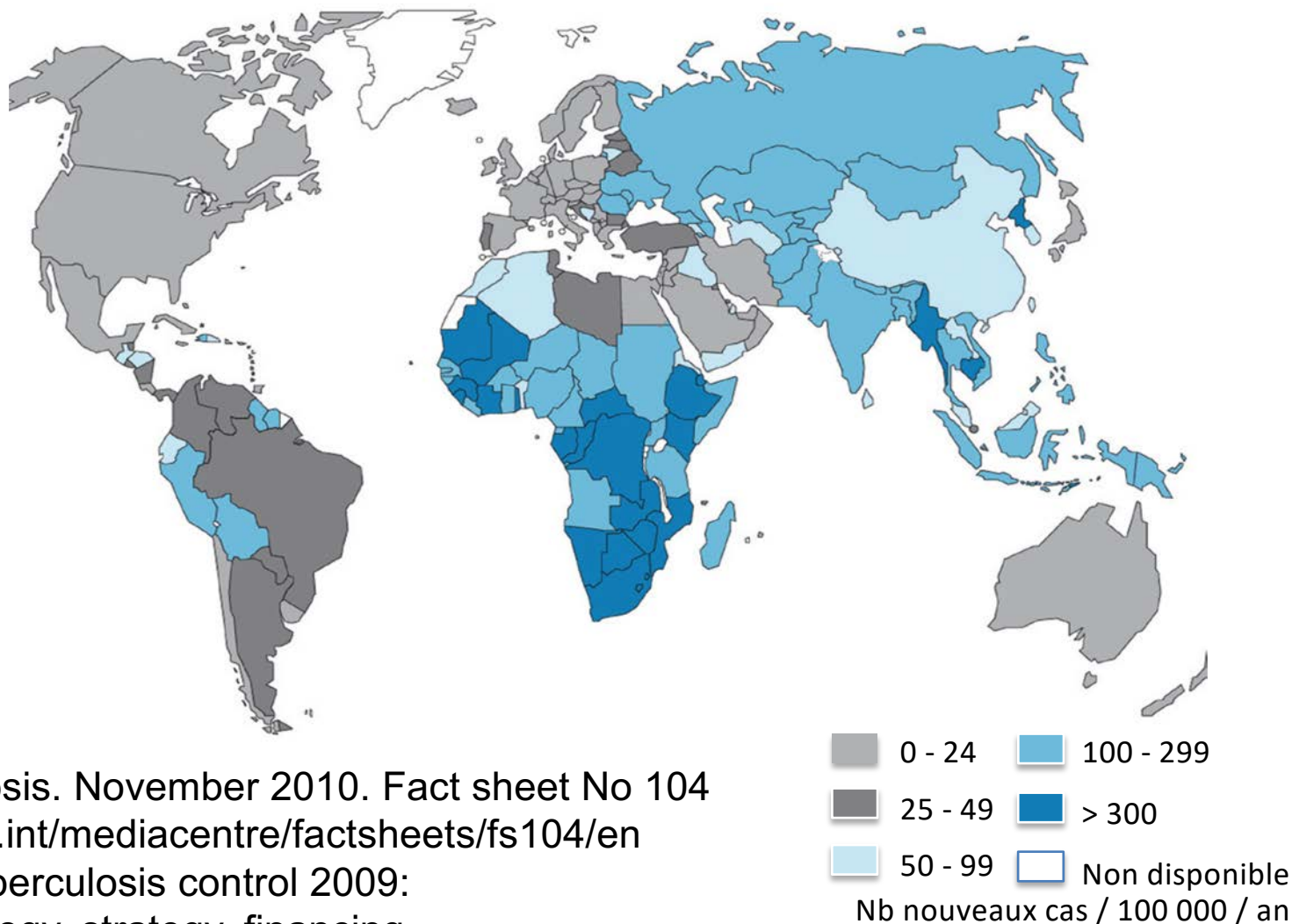
Méta-analyses: entre 0 et 80 %  
de protection contre toutes les formes

A probablement permis de contrôler les formes extra-  
pulmonaires de la tuberculose, particulièrement la  
**méningite tuberculeuse**

N'a pas permis l'élimination de la tuberculose  
pulmonaire: protection irrégulière chez l'adulte et nulle  
chez les personnes âgées + **VIH responsable de la  
réactivation de l'endémie**



# Taux d'incidence estimé de la tuberculose par pays (2010)



Tuberculosis. November 2010. Fact sheet No 104

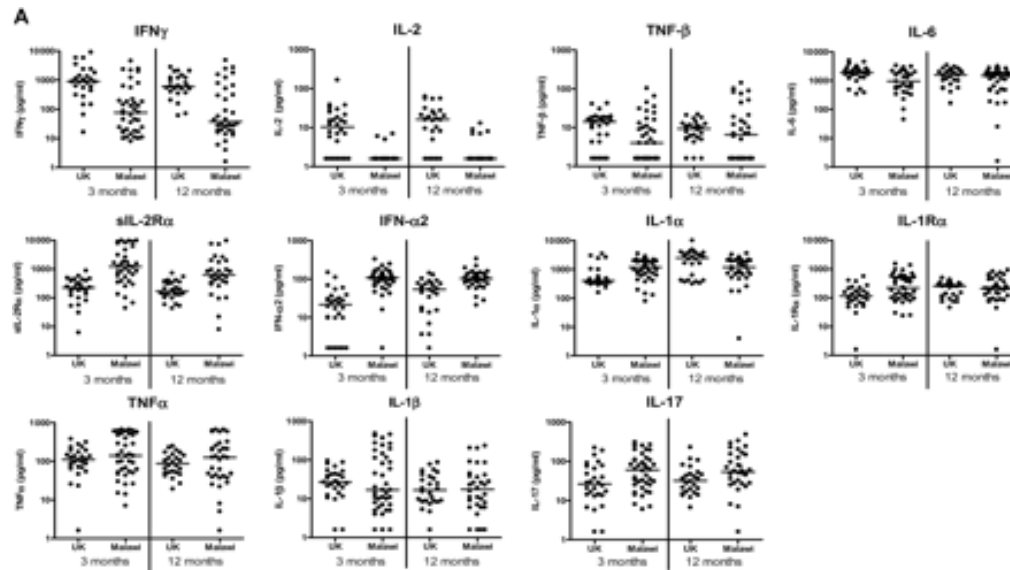
[www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en)

Global tuberculosis control 2009:  
epidemiology, strategy, financing.

WHO, Geneva, Switzerland

[www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/en](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en)

# Variation de protection par le BCG: rationnel immunologique ?



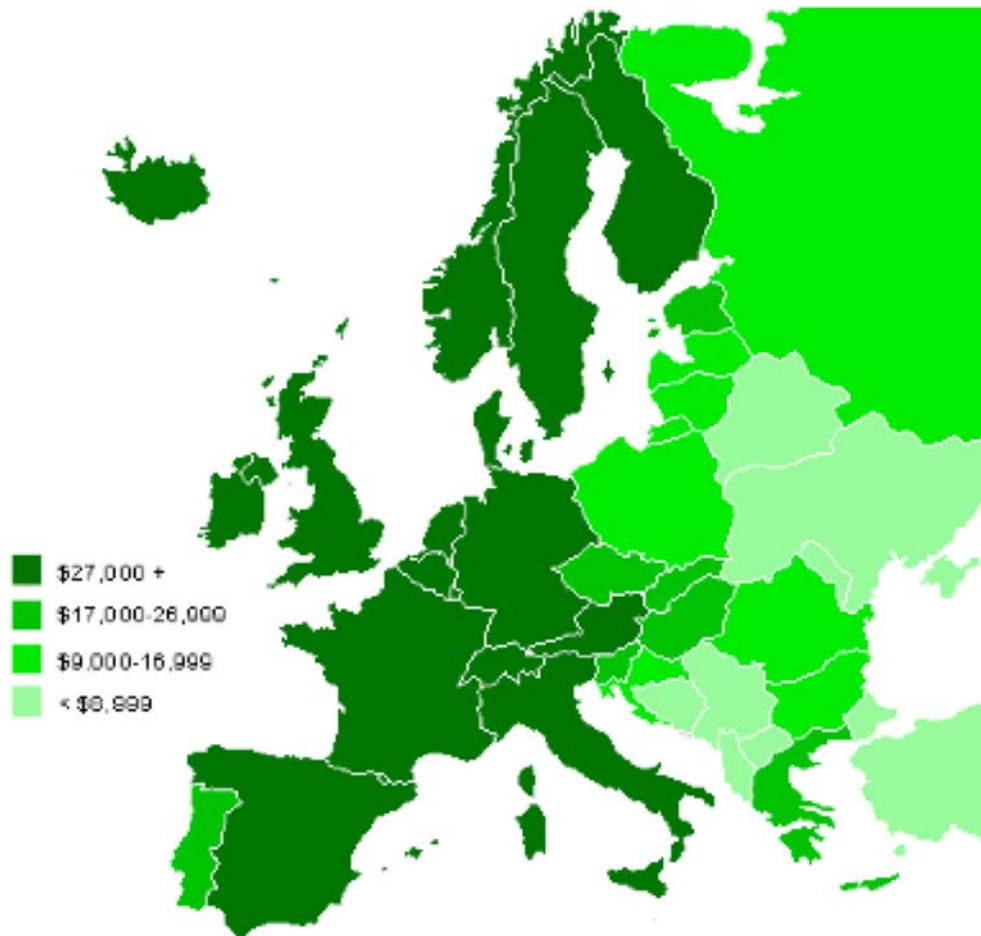
Etude du profil des réponses en chimiokines / cytokines (Multiplex, 42) de PBMC exposés à des antigènes protéiques de *M. tuberculosis* chez des enfants vivant au Malawi en comparaison d'enfants vivant au Royaume Uni, 3 mois et 12 mois post-vaccination par le BCG.

- Profil dominant (médiane) chez les enfants vivant au Royaume Uni = **Th1 (IFN-gamma, IL-2, TNF-beta, IL-6)**

- Profil dominant (médiane) chez les enfants vivant au Malawi = **pro-inflammatoires (IL-17, IL-1alpha / IL-1RA et Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13)** inadapté à la protection contre *M. tuberculosis*

(Lalor MK & coll., 2011, J Infect Dis; Dockrell HM & coll., 2012, Expert Rev Vaccines)

# Maladies infectieuses et pauvreté en Europe



Même dans les 27 pays de l'Union Européenne qui réunit les pays européens aux PIB les plus élevés, un pourcentage de citoyens de l'ordre de 16 % vit au dessous du seuil de pauvreté défini comme 60 % de la médiane des revenus de leur pays. De plus environ 20 % des enfants de l'Union Européenne vivent dans la pauvreté.



# Couverture vaccinale fonction de la couverture sociale

Précarité, couverture sociale et couverture vaccinale : enquête chez les enfants consultant aux urgences pédiatriques

Relationship between precariousness, social coverage, and vaccine coverage: Survey among children consulting in pediatric emergency departments in France

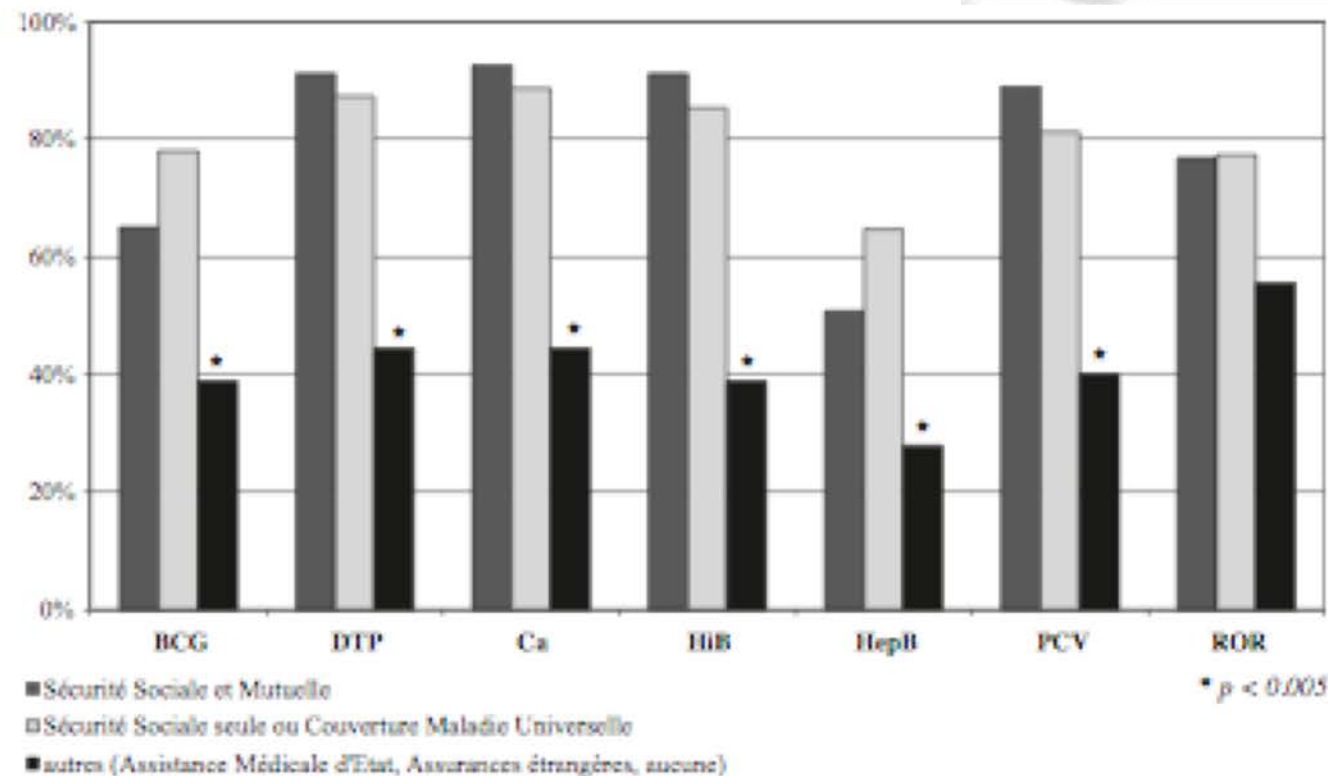
N. Bouhamam<sup>a</sup>, R. Laporte<sup>a\*</sup>, A. Boutin<sup>b</sup>, M. Uters<sup>c</sup>, V. Bremond<sup>d</sup>, G. Noel<sup>e</sup>, P. Rodier<sup>f</sup>, P. Minodier<sup>a,g</sup>

<sup>a</sup> Service d'urgences des enfants, CHU Nord, AP-HM, chemin des Bourrelly, 13915 Marseille cedex 20, France

<sup>b</sup> Service d'urgences des enfants, CHU Timone-Enfants, AP-HM, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France

<sup>c</sup> Médecins du Monde, 13003 Marseille, France

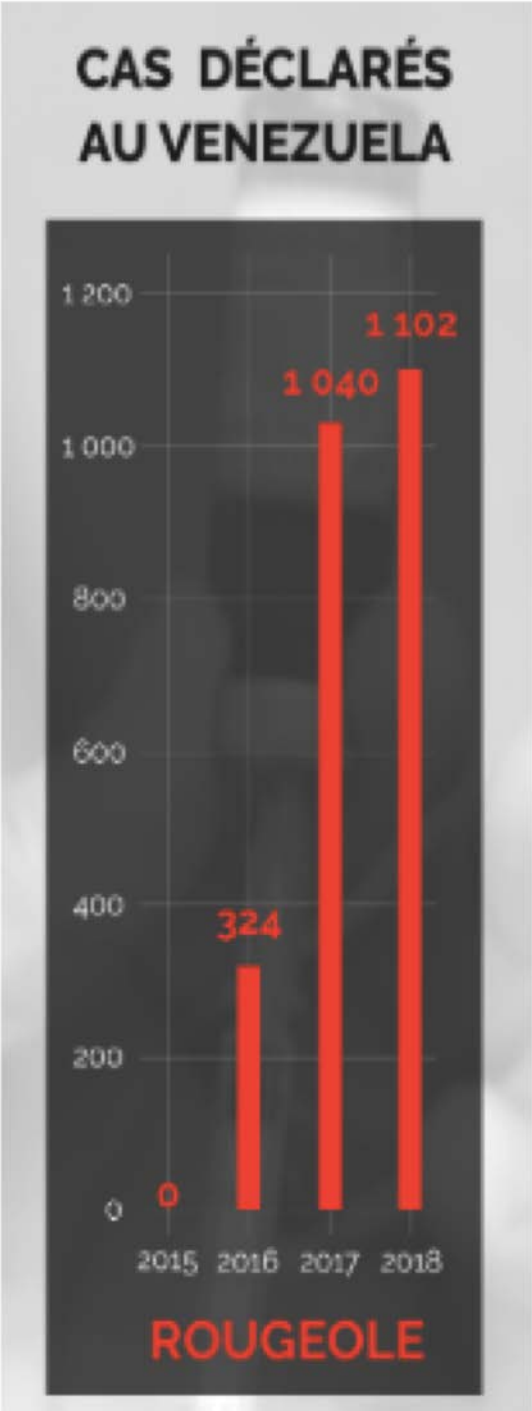
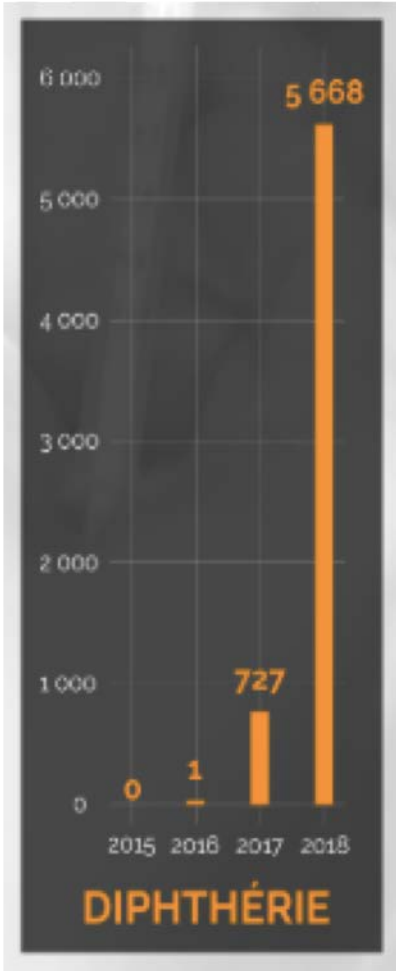
<sup>d</sup> UMR MD3, université de la Méditerranée, 13005 Marseille, France



**Figure 1.** Couverture vaccinale en fonction de la couverture sociale. BCG : bacille de Calmette et Guérin ; DTP : vaccin diphtérie tétanos polio ; Ca : vaccin coquelucheux acellulaire ; Hib : Haemophilus influenza type b ; Hep B : hépatite B ; PCV : vaccin antipneumococclique conjugué ; ROR : vaccin rougeole oreillons rubéole.

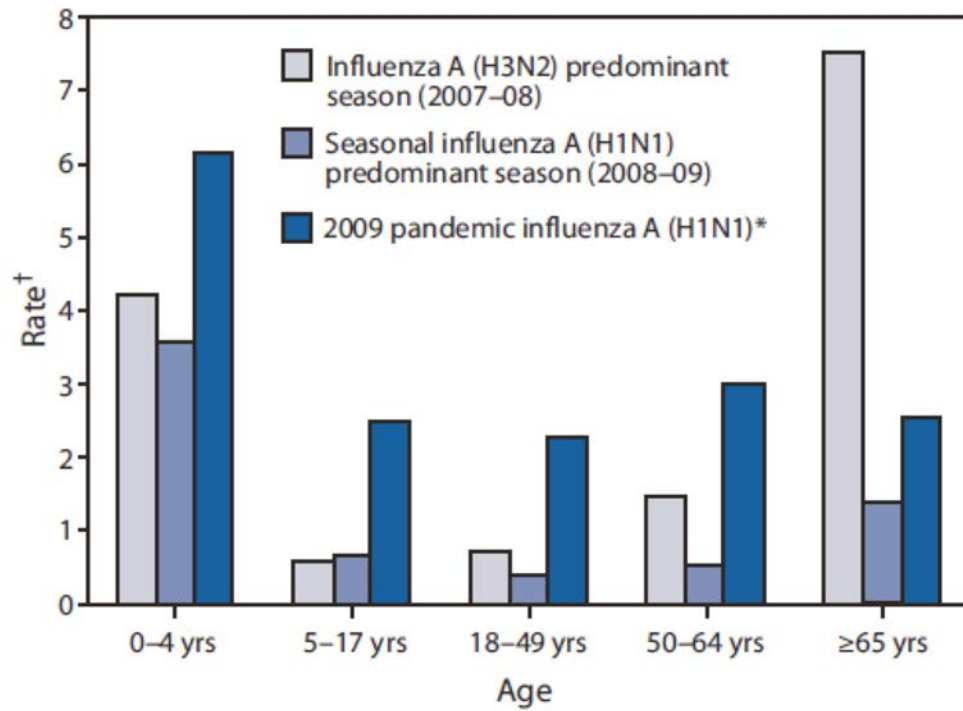


is ont quitté le pays  
re effondré  
prévention et traitement

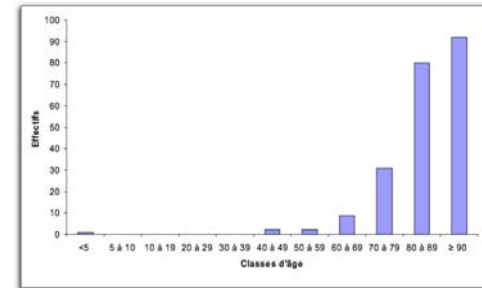




# Grippe et sujets âgés..



Morbidité



Mortalité

## Vaccination antigrippale chez le sujet âgé

L'efficacité protectrice du vaccin antigrippal est considérée comme "modeste"

25 % - 60 % selon les études

### **En France:**

Jeunes = 60 %

Personnes âgées = < 40 %

**Hiver 2014-15:** épidémie particulièrement sévère

Surmortalité élevée dans une population mal vaccinée (43 % des > 65 ans)

Vaccin peu efficace (23 % d'efficacité de protection)

Cause: H3N2 nouveau et particulièrement virulent, "drift" antigénique  
diminuant nettement la protection induite par le vaccin

**Surmortalité 2016-2017:** pas de problème avec vaccin, problème avec vaccination

# Vaccination des personnes âgées: des pistes

**Plus grand nombre d'injections/rappels, plus fort dosage Ag**

**« Nouvelles » voies d'immunisation**  
**Renouveau de la vaccination intradermique**  
(Combadiere & Liard, 2011, Hum Vaccin)



**Nouveaux adjuvants** compensant les déficits d'activation du système immunitaire sénéscent.

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

Induisant une mémoire B & T renforcée au delà de la souche virale utilisée  
(O'Hagan & coll., 201, Expt. Rev. Vaccines)

**Nouveaux vaccins:** élargissement du répertoire d'épitopes B reconnus sur HA et Neu.

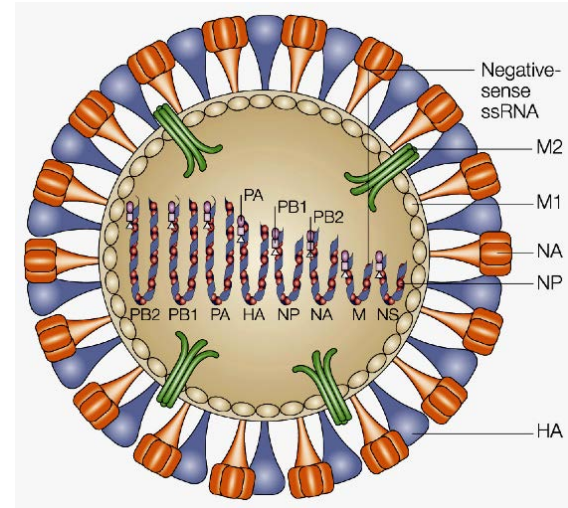
**Evaluation du rôle des infections virales chroniques dans le vieillissement du système immunitaire (CMV ?) et leur prévention (vaccinale ?)**

# 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.* 2011

**A Human Antibody Recognizing a Conserved Epitope of H5 Hemagglutinin Broadly Neutralizes Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 Viruses** *J. Virol.* 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.

# Vaccination des sujets immunodéprimés

On ne peut compter uniquement sur la bulle protectrice créée autour de ces patients par la vaccination universelle, surtout pour les vaccins vivants

Idéal = vaccination individuelle: en rémission, ces patients peuvent voyager dans des zones où la couverture vaccinale est insuffisante (ils n'ont parfois pas à aller très loin : sept rougeoles mortelles chez sujets immunodéprimés lors de la récente épidémie en France)

**Etudes récentes: les sujets immunodéprimés sont sous-vaccinés**

**Sujet incontournable**, souffre de nombreux handicaps : manque de protocoles solidement établis, rareté des vaccins permettant d'obtenir une meilleure réponse immunitaire sans multiplication des rappels, faiblesse des corrélats biologiques de protection

**Problème sensible**, car nécessitant des vaccins dédiés à dosage accru, plus immunogènes, en particulier par l'utilisation de nouveaux adjuvants plus puissants, et utilisant des voies d'inoculation différentes (voie intradermique)

# Antibiorésistance: approches complémentaires dans protection des antibiotiques

**Approches complémentaires = poids croissant sur les vaccins qui protègent contre la résistance**

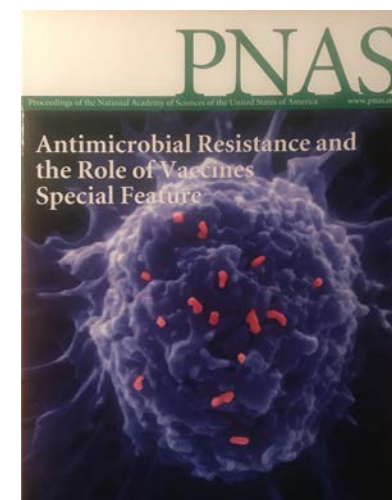
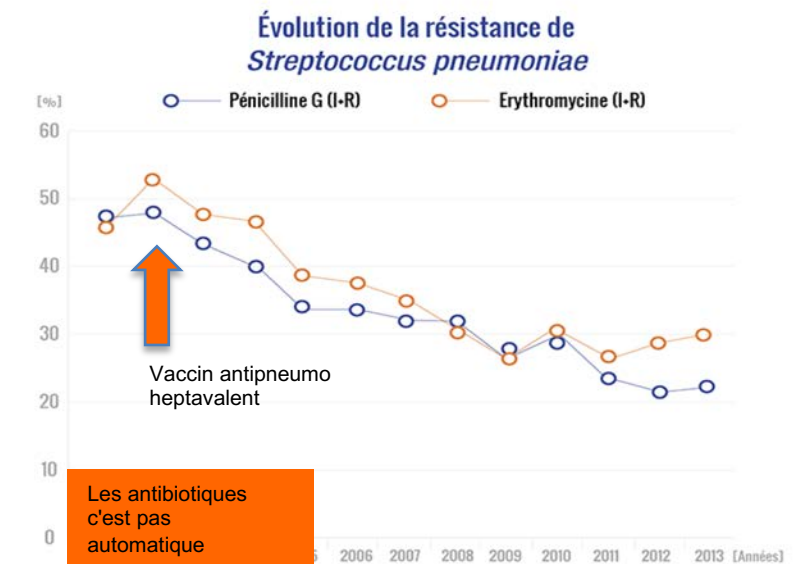
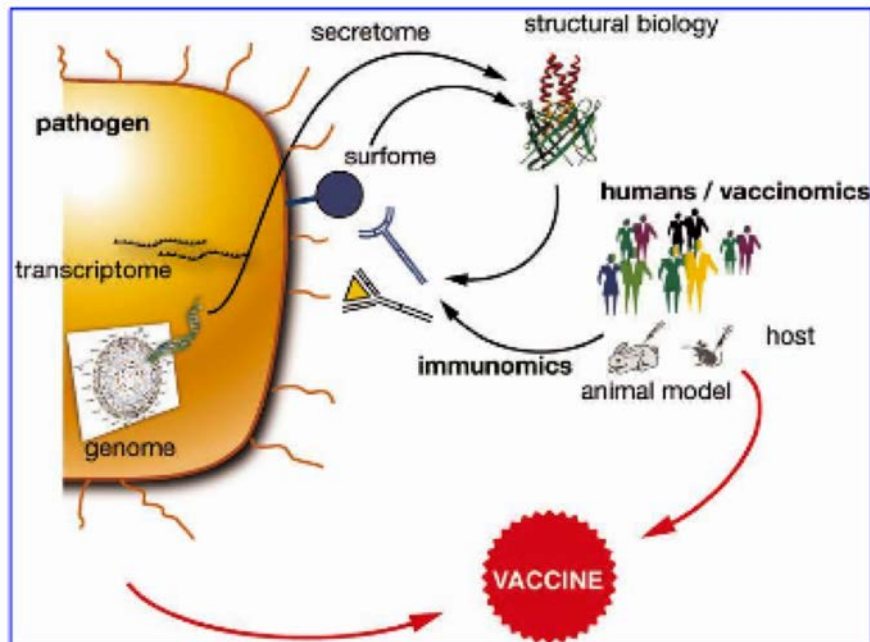
Directement = Vaccin Pneumocoque

Indirectement = Vaccin rougeole

Vaccins contre pathogènes nosocomiaux

- *E. coli* (UPEC, STEC) (Gomes-Moriel et al. 2010. PNAS)
- *S. aureus* (SARM)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter* (François et al. 2017. Semin Respir Crit Care Med)

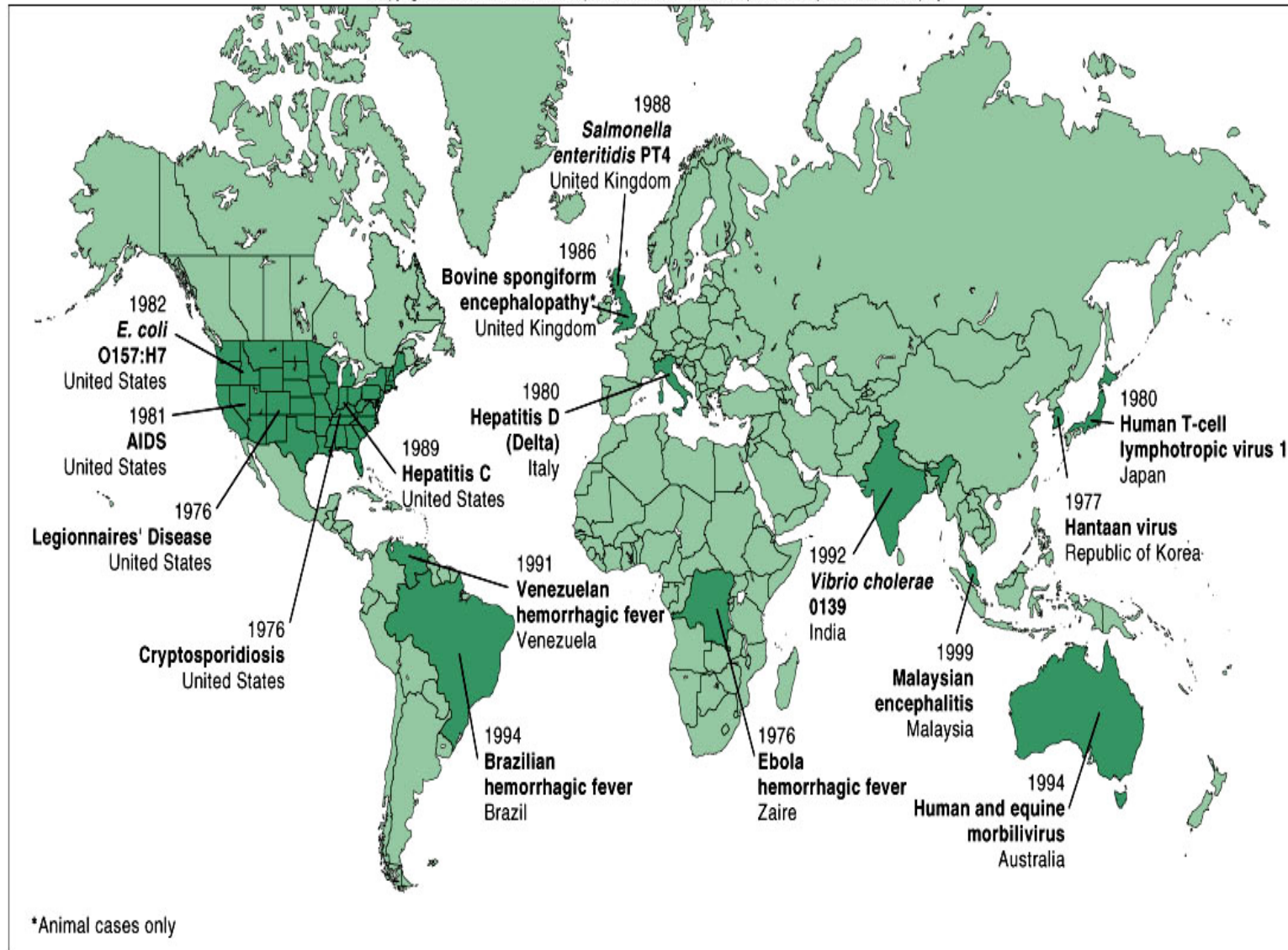
**Sérothérapie revisitée:** mAb anti-pathogènes nosocomiaux en biofilms (Raafat et al. 2019. Trends Microbiol)





# Maladies infectieuses émergentes et vaccination: Mais que fait la recherche ?

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



# Emergence d'un modèle de prise en charge de l'émergence

Modèle "émergent" pour le contrôle des maladies infectieuses émergentes ne bénéficiant pas d'un vaccin doit prendre en compte nécessité faire impasse – au moins au début – sur un vaccin

Parmi les grandes émergences récentes (VIH, etc..), aucune n'a été contrôlée par un vaccin.

Même dans cas pandémie de grippe H1N1 (2009), rôle réel vaccin - très rapidement développé - dans régression pandémie difficile à cerner

Modèle implique combinaison:

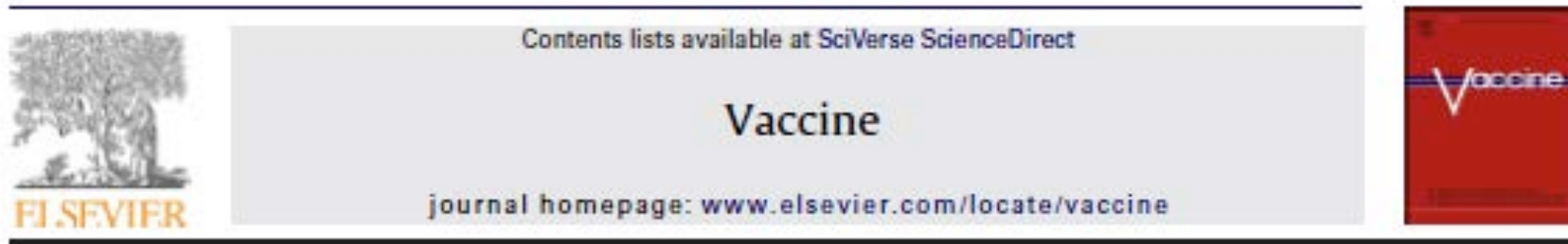
- Diagnostic précoce par outils adaptés et robustes au chevet du patient (POC)
- Modélisation étapes précoces épidémie
- Mesures de base santé publique = isolement raisonné (importance introduction socio-anthropologie dans enquêtes) et efficace
- Dans certains cas traitements - même moyennement efficaces - pourraient diminuer charge virale, donc circulation / transmission pathogène = rupture chaîne épidémique

Disponibilité éventuelle d'un vaccin si réémergence

Défi de développer un vaccin dans délai (recherche-développement + régulations) à hauteur dynamique épidémie

Au mieux permettra prise en compte prévention transition pandémique ou réémergence

Faut-il d'ailleurs développer en urgence un vaccin en cas d'émergence ?  
En théorie OUI, en pratique...



## The incidence of narcolepsy in Europe: Before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns

Leonoor Wijnans<sup>a,b</sup>, Coralie Lecomte<sup>a</sup>, Corinne de Vries<sup>c</sup>, Daniel Weibel<sup>a,d,\*</sup>, Cormac Sammon<sup>c</sup>, Anders Hviid<sup>e</sup>, Henrik Svanström<sup>e</sup>, Ditte Mølgaard-Nielsen<sup>e</sup>, Harald Heijbel<sup>f</sup>, Lisen Arnheim Dahlström<sup>g</sup>, Jonas Hallgren<sup>g</sup>, Par Sparen<sup>g</sup>, Poul Jennum<sup>h</sup>, Mees Mosseveld<sup>a</sup>, Martijn Schuemie<sup>a</sup>, Nicoline van der Maas<sup>i</sup>, Markku Partinen<sup>j</sup>, Silvana Romio<sup>a</sup>, Francesco Trotta<sup>k</sup>, Carmela Santuccio<sup>k</sup>, Angelo Menna<sup>l</sup>, Giuseppe Plazzi<sup>m</sup>, Keivan Kaveh Moghadam<sup>m</sup>, Salvatore Ferro<sup>n</sup>, Gert Jan Lammers<sup>o</sup>, Sebastiaan Overeem<sup>p</sup>, Kari Johansen<sup>q</sup>, Piotr Kramarz<sup>q</sup>, Jan Bonhoeffer<sup>d,r</sup>, Miriam C.J.M. Sturkenboom<sup>a</sup>

Augmentation incidence de narcolepsie en Europe après la campagne de vaccination A/H1N1 de 2009-2010 (Vaccin = Pandemrix, adjuvant AS03, GSK)

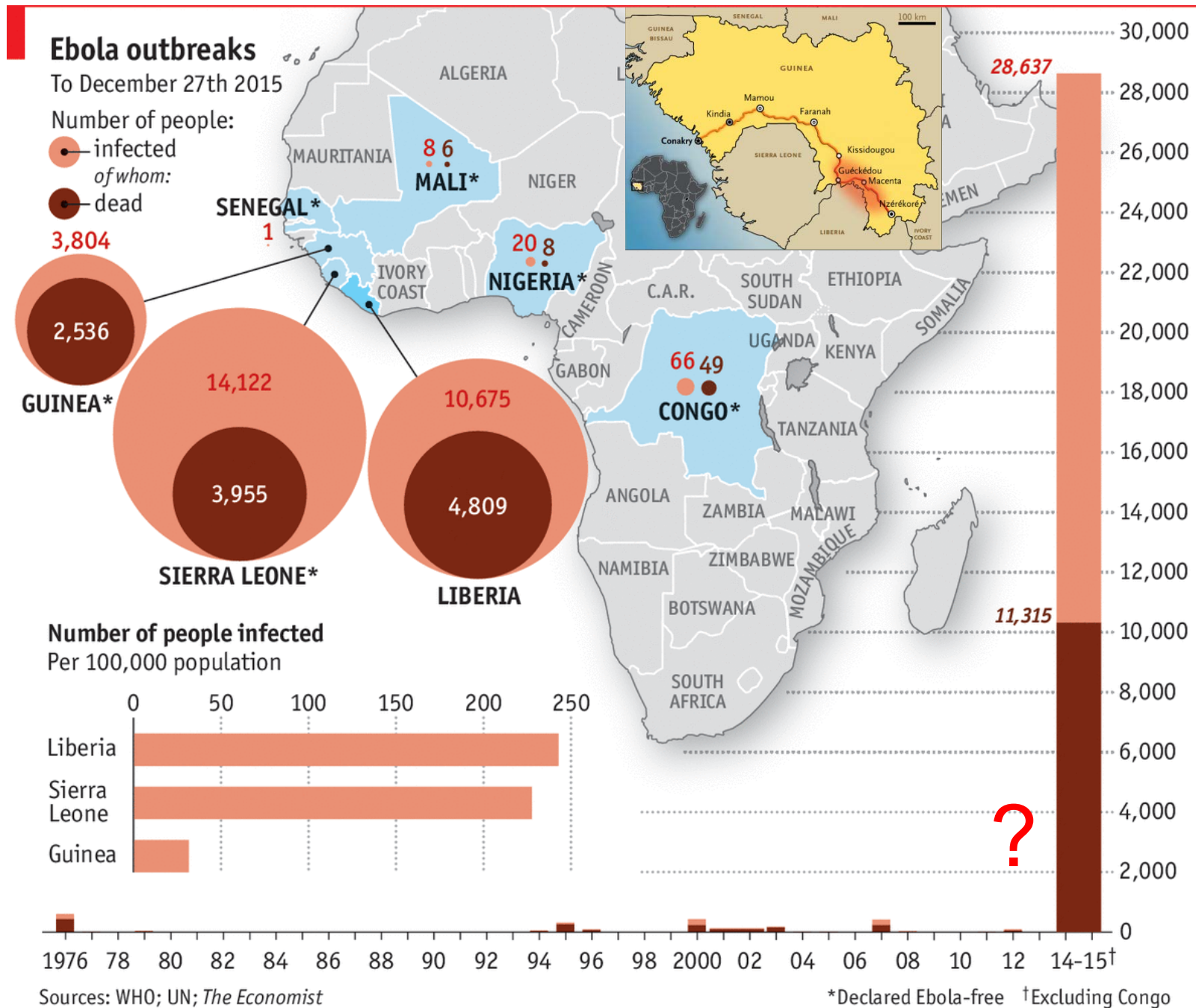
Augmentation d'incidence initialement observées en Suède et Finlande qui avaient décidé une vaccination de l'ensemble de leur population

Dans le groupe d'âge 5-19 ans: Odd Ratio (OR) = Suède 7,5, Finlande 6,4, Danemark 1,9, Pays Bas 1

Augmentation dans d'autres pays (UK, Irlande, France)



# Ebola: maladie infectieuse emblématique de l'émergence



## 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 Kéita, 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 Viksmoen Watle, Mandy Kader Kondé, Sakoba Kéita, Souleymane Kone, Eeva Kuisma, Myron M Levine, Sema Mandal, Thomas Maugeat, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Vicari, John-Arne Røttingen\*, Marie-Paule Kieny\*



### Essai en « anneau »:

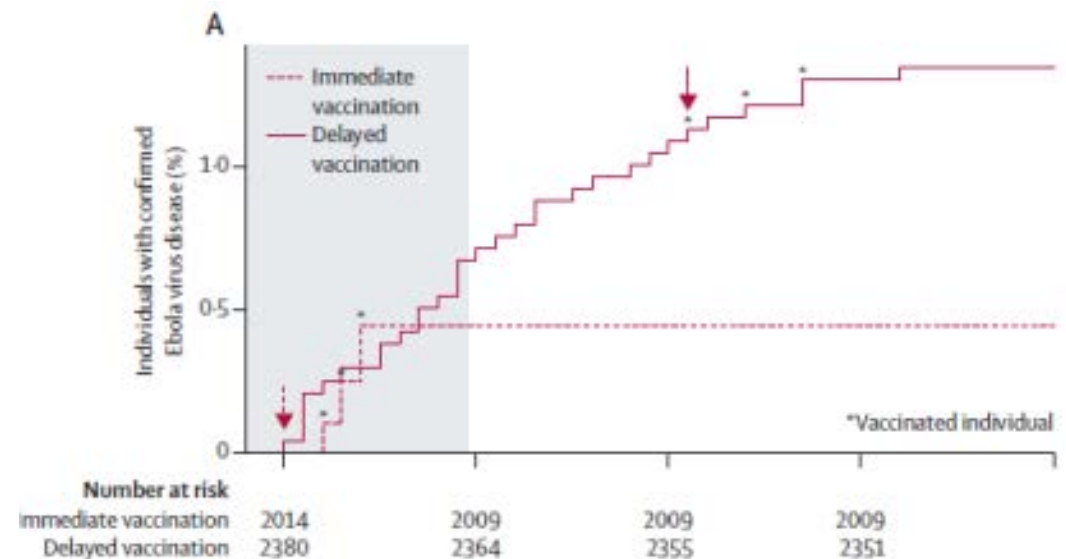
randomisation des contacts d'un cas et des contacts des contacts en 2 groupes:

- vaccination immédiate ou
  - vaccination différée à 21j
- 1 dose de vaccin

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)





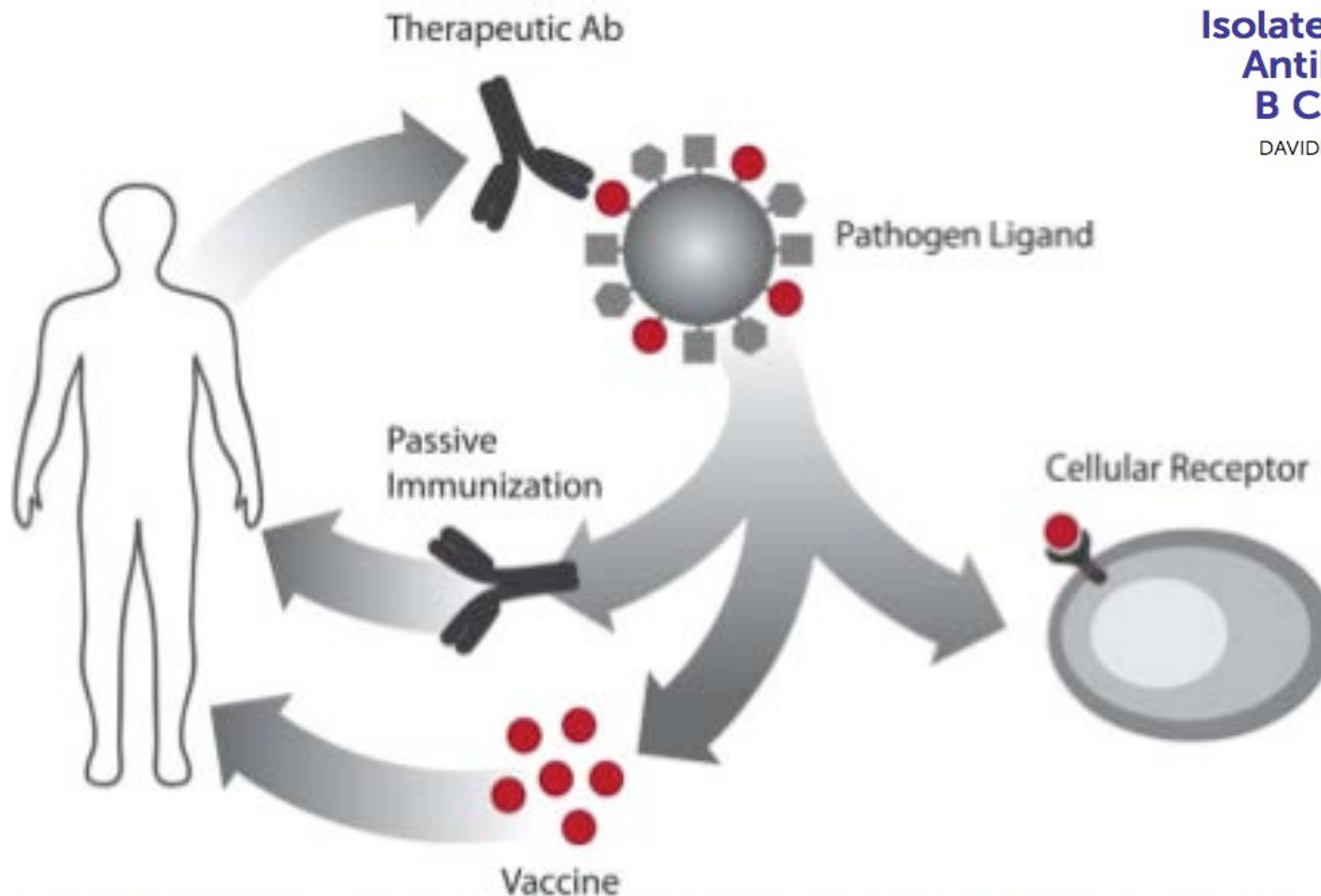
# Isolement d'anticorps monoclonaux humains de cellules B mémoire et de plasmocytes

## Efficient Methods To Isolate Human Monoclonal Antibodies from Memory B Cells and Plasma Cells

DAVIDE CORTI<sup>1,2</sup> and ANTONIO LANZAVECCHIA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Humabs BioMed SA, 6500 Bellinzona, Switzerland;

<sup>2</sup>Institute for Research in Biomedicine, 6500 Bellinzona, Switzerland



# Isolement d'anticorps monoclonaux humains de cellules B mémoire et de plasmocytes immortalisés

Virus Influenza (Kallewaard NL et al., 2016, Cell; Xiong X et al., PNAS, 2015)

Zika (Stettler K et al., 2016, Science)

CMV (Gerna G et al., 2016, J Virol; Kabanova A et al., 2015, PNAS))

Rage (De Benedictis P et al., 2016, EMBO J)

Ebola (Corti D et al., 2016, Science)

MERS (Corti D et al., 2016, PNAS)

Norovirus (Lindesmith LC et al., 2015, Open For Infect Dis)

Paramyxoviruses (Corti D et al., 2013, Nature)



# Risques d'effets secondaires des vaccins de la prime-enfance

**Risque d'effet secondaire des vaccins = argument négatif le plus fréquent**

## **Effets immédiats et à court terme**

### **Communs et bénins:**

induration locale = > 10%

Fièvre, myalgies, arthralgies = 1-10%

Convulsions très rares (hyperthermie)

**Réactions allergiques sévères** = < 1/450 000 vaccinés

PMI Ville de Paris, de 2000 à 2017 (Dr Véronique Dufour): un cas d'urticaire géante + début signes respiratoires nécessitant adrénaline = 1/1,7 million de vaccinations enfants 0-6ans

## **Effets à moyen et long terme**

mort subite du nourrisson = NON

vaccin coqueluche provoque dommages cérébraux = NON

vaccin rougeole-rubéole-oreillons augmente risque d'autisme = NON

vaccination contre méningites à Hib augmente risque diabète = NON

vaccination hépatite B augmente risque sclérose en plaques = NON

**OMS ([Global Vaccine Safety Initiative](#)); Institute of Medicine ([rapport 2011](#))**

## Autopsie d'une crise alimentant la suspicion : vaccination des adolescents contre l'hépatite B (1994-98)

### **Vaccination de masse des adolescents contre l'hépatite B décidée en 1994**

Initialement = collégiens 10-11 ans, mais va s'élargir: 20 millions de vaccinés en 4 ans

Suspicion de cas de maladies démyélinisantes, particulièrement sclérose en plaque

Événement rare/événement fréquent = lien de corrélation naturellement établi

Création d'une association parents-malades (Revahb)

Non confirmée par une dizaine d'études épidémiologiques

Mais polémiques violente qui va se poursuivre en justice (non-lieu en 2016)

Arrêt de la campagne en 1998

### **Double maladresse**

Campagne rapide et massive chez des jeunes à l'âge de survenue spontanée maladies auto-immunes + lourds soupçons sur pressions pharma produisant vaccins utilisés

Puis arrêt campagne vaccination validant hypothèse complications neurologiques

### **Résultat: triple stigmatisation:**

Etat

Vaccin

Firmes pharmaceutiques

**= Perte de confiance !**

# Vaccin HPV: limites perception utilité en santé publique

## **Nouveaux vaccins contre virus HPV oncogènes mal compris (mal expliqués ?)**

Vaccin protégeant contre cancer pas nouveau (hépatite B)

Vaccin anti-HPV doit protéger contre cancer col utérin

Outil complémentaire « innovant » du suivi gynécologique qui devrait permettre d'approcher l'élimination de ce cancer viro-induit, sexuellement transmis

Prévalent chez la femme, sous nos latitudes et bien plus en zone intertropicale, dans régions où suivi gynécologique quasi inexistant

Ce vaccin n'a été compris que sous l'angle de la protection individuelle, alors que son ambition peut être l'éradication des sérotypes viraux oncogènes les plus fréquents

A conditions de vacciner jeunes filles avant l'âge des rapports sexuels ET garçons, permettant d'interrompre le cycle infectieux en ne laissant pas de réservoir

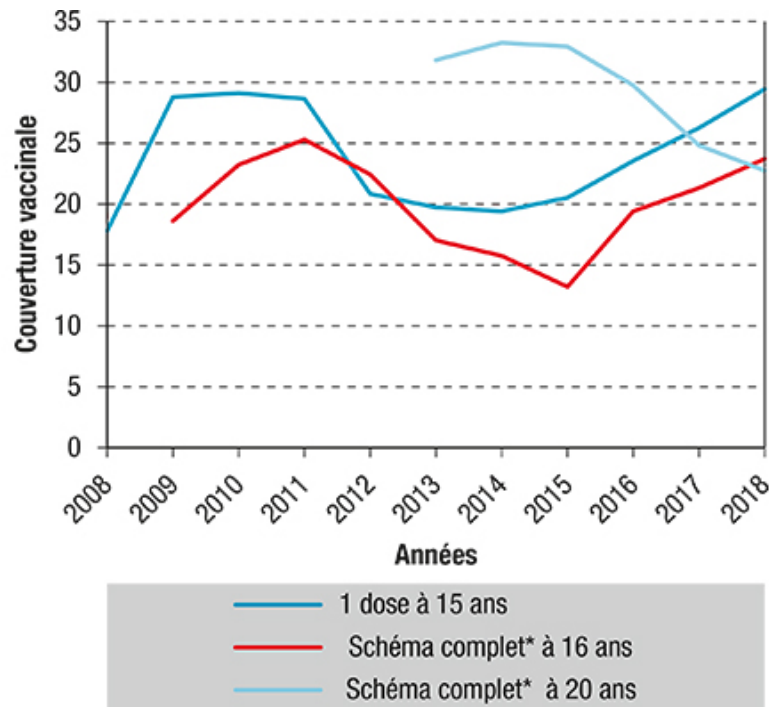
Hiatus de compréhension entre la notion de protection individuelle et de protection collective, voire d'éradication = pas la même échelle en santé publique

Echec (provisoire ?) en France de la vaccination HPV

Outre campagnes antivaccinales capitalisant sur le maladresse de la vaccination hépatite B, c'est avant tout un échec collectif de communication sur les enjeux de la santé publique



# Vaccin HPV: limites perception utilité en santé publique



\* Le schéma complet correspond à 3 doses pour les jeunes filles nées avant 2000 et 2 doses pour celles nées ensuite.  
Source : SNDS-DCIR, Santé publique France, données mises à jour au 31/12/18.

Modélisation française démontre perte de chance liée à médiocre couverture vaccinale HPV : Si vaccination = 70 % population féminine contre 17,2 % actuel seraient épargnés annuellement :

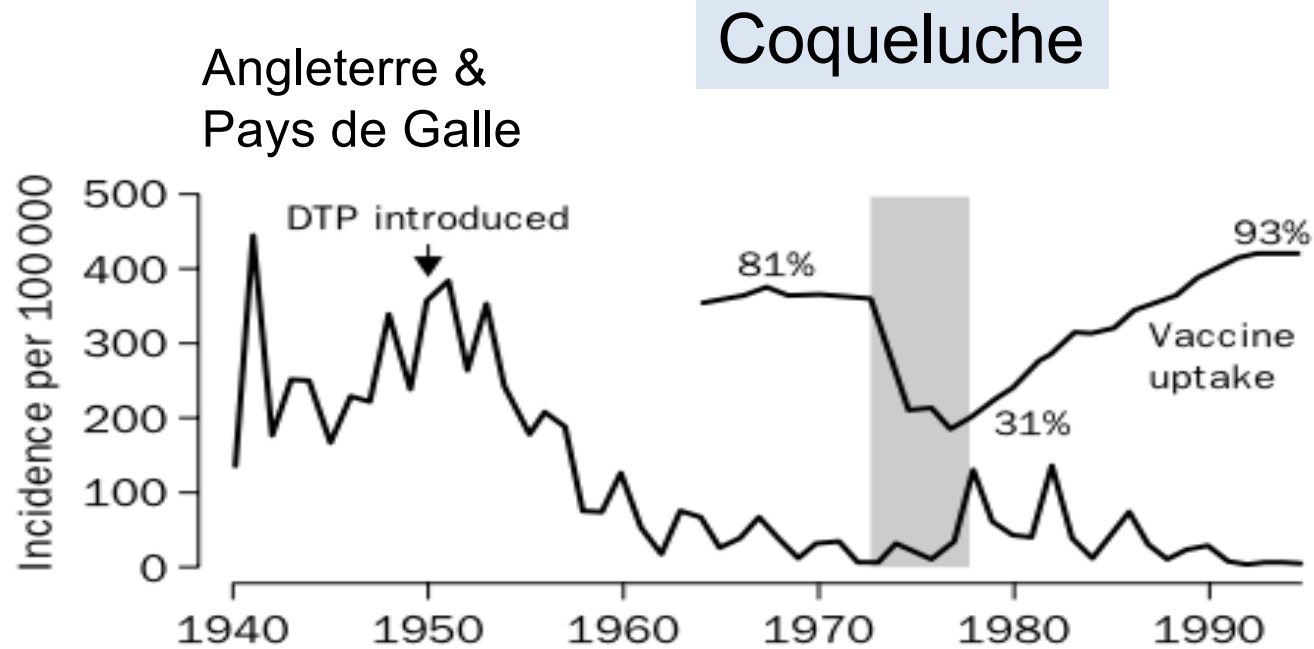
- 1 300 cancers du col,
- 415 cancers de l'anus,
- 20 cancers vulvaires,
- 15 cancers du vagin

**660 vies seraient sauvées**  
**(Uhart et coll. 2015. Value Health)**

## Comparaisons:

- Pays vaccinant tôt et de manière organisée à l'école : les taux de couverture = 86 % (Royaume Uni), 76 % (Danemark), 71 % (Italie), 73 % (Espagne) et 87 % (Portugal)
- Pays laissant citoyens initiative vaccination : France, Allemagne (40 %), Etats-Unis (41,9 % chez filles avec fortes variations selon états).

# Effets relâchement couverture vaccinale = retour infections



Incidence de la coqueluche suite à une campagne anti-vaccinale efficace... répondant à un vaccin mal toléré

# Effet relâchement couverture vaccinale = retour infections

= insuffisance immunité de groupe  
= perte "bulle de protection"



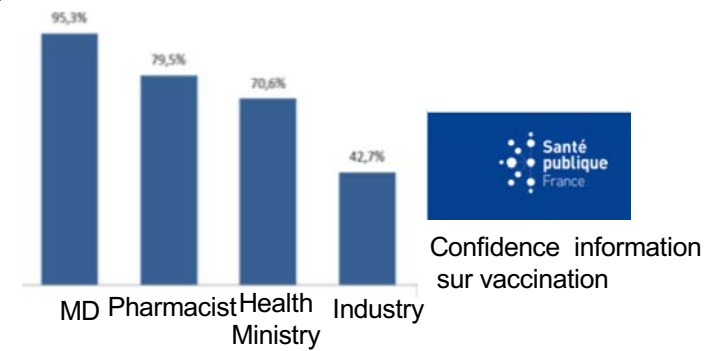
80,2% = pas vaccinés  
14,5 % = une seule dose  
5 % = 2 doses

Faudra-t-il retrouver les maladies infectieuses du "monde d'hier" pour redécouvrir les vertus des vaccins ?

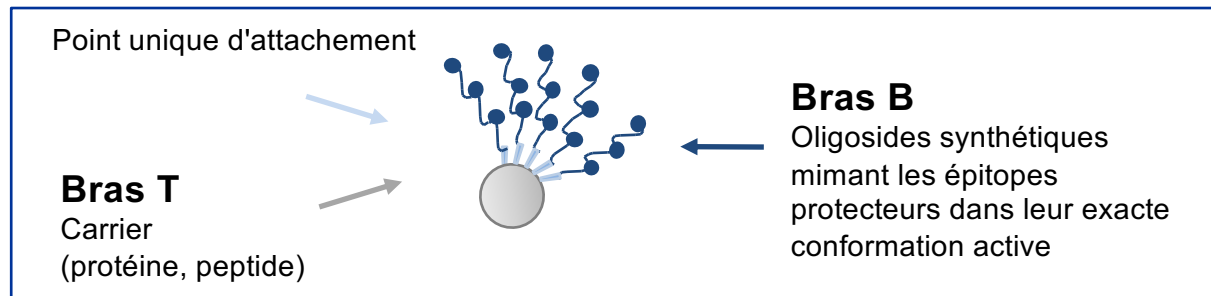
## Solutions ? Globales et complexes ... Sortir par le haut

- Revoir / soutenir formation personnels médicaux, (universitaire, post-universitaire)
- Comprendre, communiquer, expliquer, raconter
- Obliger ?

- Améliorer les vaccins
- Améliorer les adjuvants
- Personnaliser vaccins à échelle de certaines populations (sujets immunosupprimés, personnes âgées)
- Améliorer modes administration
- Améliorer (long-term)pharmacovigilance
- Soutenir recherche dans domaines générant la méfiance (adjuvants, neuroimmunologie, autoimmunité...)
- Soutenir le réinvestissement de la recherche vaccinologique académique
- Exiger plus de transparence de l'industrie pharmaceutique



## Vers le "tout synthétique": polysides conjugués synthétiques, où la vaccinologie rejoint la pharmacologie



### Avantages des Oligosides synthétiques:

- Eviter les contaminations bactériennes (endotoxine, etc...)
- Eviter la dégradation / masquage des épitopes protecteurs
- Propose des vaccins moléculairement définis du niveau d'un médicament
  - ⇒ reproductibilité des lots / standards élevés de contrôle de qualité
- Possible modulation des performances immunogènes...
  - ⇒ rationalisation possible de la protection croisée

Mulard L, Phalipon A, Sansonetti PJ

# Ultima verba....

Vaccins et antibiotiques (antiinfectieux) sont un bien précieux et représentent deux entités complémentaires indissociables

Leur perte serait un désastre sanitaire et ferait entrer la médecine moderne dans une phase de régression inimaginable

Utilisation large et raisonnée des premiers, pertinente et parcimonieuse des seconds = garantie de leur pérennité et efficacité

Paradigme du 21<sup>ème</sup> siècle =

- Meilleure appréhension des enjeux de la santé publique (éducation)
- Adaptation antiinfectieux et vaccins aux évolutions interface homme
  - microbes
- Progrès et de la ré-acquisition de ces domaines par la recherche académique en relation ouverte avec l'industrie

Devra aussi être celui de la maîtrise des coûts dont augmentation constante menace modèles coût-efficacité qui garantissent équité accès systèmes de santé et globalité impact santé publique